

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2010

THESE N° 3132 / 1

**EVALUATION DU RITUXIMAB DANS LA POLYARTHRITE
RHUMATOIDE EN LIMOUSIN : A PROPOS DE 79 PATIENTS**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2010

Par

Charlotte DUMONTEIL épouse ROUDAUT

Née le 26 mars 1982 à SAINT-JUNIEN



JURY

M. le Professeur BERTIN,

Président

Mme. le Professeur BORDESSOULE,

Juge

M. le Professeur TREVES,

Juge

Mme VERGNE-SALLE,

Directrice de thèse

Melle SIMON,

Invitée

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VALLEIX Denis

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur MOREAU Jean-Jacques
Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEAULIEU Pierre	ANESTHESIOLOGIE et REANIMATION CHIRURGICALE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (C.S)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOETHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (Sur 31/08/2011)	PEDIATRIE
DENIS François (Sur 31/08/2011)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (Sur 31/08/2013)	CHIRURGIE DIGESTIVE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (C.S)	MEDECINE ET SANTE DU TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel (Sur 31/08/2012)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FEISS Pierre	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (CS)	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis (C.S)	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques (C.S)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE

MOULIES Dominique (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PARAF François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
PLOY Marie-Cécile (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
RIGAUD Michel (Sur 31/08/2010)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves (C.S)	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis (C.S)	GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (Sur 31/08/2011)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
STURTZ Franck (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel (C.S)	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE
VANDROUX Jean-Claude (Sur 31/08/2011)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
VERGNEGREGRE Alain (C.S)	EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrice (C.S)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (C.S)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse (C.S)	PHYSIOLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE - MYCOLOGIE
CHABLE Héléne	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE – CHIRURGIE DIGESTIVE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FUNALOT Benoit	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
MOUNIER Marcelle	BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE – HYGIENE HOSPITALIERE
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Nicolas	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
----------------	----------------

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
----------------	---------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel	MÉDECINE GÉNÉRALE
BUISSON Jean-Gabriel	MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie	MEDECINE GENERALE
PREVOST Martine	MEDECINE GENERALE

REMERCIEMENTS

**A mon Président,
Monsieur le Professeur BERTIN,
Professeur des Universités de Thérapeutique,
Docteur en médecine,
Docteur ès sciences,
Chef de service,
Service de Rhumatologie du CHU de Limoges,**

Pour votre bienveillance, votre disponibilité et votre écoute, pour votre flegme, votre constance, votre humour ainsi que pour vos connaissances partagées, veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude.

A mes juges,

**Monsieur le Professeur TREVES,
Professeur des Universités de Rhumatologie,
Médecin des Hôpitaux,
Service de Rhumatologie du CHU de Limoges,**

Pour votre savoir et votre culture médicale mais également générale, pour la richesse séméiologique de vos visites, pour votre ouverture d'esprit et votre curiosité, je vous exprime mon profond respect et mes remerciements les plus sincères.

**A ma directrice de thèse,
Madame le Docteur VERGNE-SALLE,
Maître de conférence des Universités de Thérapeutique,
Service de Rhumatologie du CHU de Limoges,**

En charge de ce travail, vous m'avez fait l'honneur de me diriger, de me corriger et de me rassurer.

Vous êtes pour moi un exemple, tant par votre courage, votre réussite professionnelle que personnelle.

Vous avez toujours su vous rendre disponible et pour toutes ces qualités, veuillez trouver ici ma reconnaissance et mon admiration.

**Madame le Professeur BORDESSOULE,
Professeur des Universités d'Hématologie et de Transfusion,
Médecin des hôpitaux,
Chef de service,
Service d'Hématologie du CHU de Limoges,**

Pour l'honneur que vous me faites de juger mon travail, croyez à ma plus vive reconnaissance.

**Mademoiselle le Docteur SIMON,
Chef de clinique assistant,
Service de Rhumatologie du CHU de Limoges,**

Pour ta gentillesse, ton humour, ton savoir, pour ta disponibilité à toute épreuve et pour nos « staffs » constructifs d'après les contre-visites, reçois toute mon affection et mon amitié. Je suis honorée que tu aies accepté de juger mon travail et espère être à la hauteur en te succédant. Merci et vive l'Uby !

A Madame Bonnet, Carine, Madame Négrier, Madame Duclos, Madame Tricard, merci pour m'avoir donné envie de faire de la rhumatologie pour le reste de ma vie.

A Damien et Jacques pour leur gentillesse et leur disponibilité, merci de me faire confiance.

A Pierre-Yves, mon Amour, ma vie, mon confident, mon meilleur ami, le père de nos enfants à venir... Merci.

A mes parents, pour m'avoir toujours fait passer avant vous, votre amour inconditionnel, votre générosité et l'éducation que vous m'avez donnée. A Maman, tu m'as inculqué le goût de l'effort et des objectifs, car sans eux... A Papa, pour ton épaule (unique), ton écoute, ta fantaisie et tes bons petits plats. Vous êtes mes modèles et je suis votre résultat, MERCI.

A mon frère, sans qui je n'aurais peut-être pas fait médecine et avec qui j'aurais tant voulu partager davantage.

A Mamie Odette, pour ton amour, ton pain perdu et ton riz qui colle !

A Mamie Aimée, pour mon enfance joyeuse et nos libres discussions.

A Noël et Renée, kig ar farz, kenavo, ti ker, ma doue beniguet, Astérix et Obélix, plus ça va et plus je deviens bretonne !!! Même si le temps brestois est souvent frais, vous avez su m'accueillir chaleureusement. Merci d'être là, à mes côtés, à nos côtés, votre amour nous est essentiel pour avancer et nous comptons bien aller encore loin avec vous...

A Isabelle et Alexandre, Yann et Agnès, pour leur présence.

A ma famille, pour son soutien.

A Lili et Fred, I got a feeling...whououuuuu... A nos week-end de ski en folie, et nos fous rires, en espérant qu'il y en ait encore beaucoup!

A Anne, Violaine, Delphine pour nos moments de complicité et de tension partagés, nos galères communes se terminent ici mais j'espère que nos chemins vont encore se croiser, au moins pour les potins...

A tout le service de Rhumatologie, soignants, non soignants, secrétaires et biensûr à Alex et Aurélien qui nous persécutent si gentiment...

A Henri, pour ses bons et loyaux services sans contre-partie...

Et à tous les potins qui ont fait partie d'une formation médicale complète et continue...

A mon papi Rogilloux, j'aurais tant aimé que tu sois là.

A Jean, pas un jour ne passe sans penser à toi.

J'espère être à la hauteur de vos espérances.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations

Introduction

1 PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PR. ROLE DU LYMPHOCYTE B

1.1 LE LYMPHOCYTE B, ONTOGENIE

1.1.1 Maturation des LB dans la moelle osseuse

1.1.2 Tolérance périphérique

1.1.3 Prolifération et différenciation des LB dans les organes lymphoïdes périphériques

1.1.4 Migration des plasmocytes matures

1.2 ACTIVATION DES LB

1.2.1 Reconnaissance de l'antigène

1.2.2 Coopération LB-LT

1.2.3 Activation LT indépendante

1.3 ROLE DES LB

1.3.1 Cellule présentatrice d'antigène

1.3.2 Production d'immunoglobuline

1.3.3 Sécrétion des cytokines

1.3.4 Diversification du répertoire des LT

1.4 ROLE DES LB DANS LA PHASE D'INFLAMMATION DE LA PR

1.4.1 Activation des lymphocytes T

1.4.2 LB auto-réactifs

1.4.3 Sécrétion d'auto anticorps

1.4.4 Sécrétion des cytokines

2 UN ANTI-LYMPHOCYTE B : L'ANTI-CD 20

2.1 LE RITUXIMAB

2.2 RECONSTITUTION APRES DEPLETION DES LYMPHOCYTES B

2.2.1 Déplétion en lymphocytes B

2.2.2 Reconstitution des LB

2.3 ACTION TISSULAIRE DU RITUXIMAB

2.3.1 Variabilité selon les tissus

2.3.2 La synoviale

2.4 EFFICACITE DU RITUXIMAB DANS LA PR

2.4.1 Série de cas

2.4.2 Etudes randomisées

2.5 TOLERANCE DU RITUXIMAB

2.5.1 Les lymphomes

2.5.2 La polyarthrite rhumatoïde

2.6 UTILISATION DU RITUXIMAB

2.7 PLACE DU RITUXIMAB

3 EVALUATION DU RITUXIMAB EN LIMOUSIN

3.1 PATIENTS ET METHODES

3.1.1 Schéma d'étude

3.1.2 Patients

3.1.3 Données recueillies

3.1.4 Procédure

3.2 ANALYSE

3.2.1 Objectif principal : le taux de maintien à deux ans

3.2.2 Objectifs secondaires

3.3 Analyse statistique

3.3.1 Analyse descriptive

3.3.2 Analyse comparative

3.4 RESULTATS

3.4.1 Caractéristiques initiales de la population

3.4.2 Analyses après la première cure de rituximab

3.4.3 Evolution de la corticothérapie

3.4.4 Taux de maintien à 2 ans

3.4.5 Efficacité du rituximab

3.4.6 Tolérance

3.4.7 Retraitements

3.5 DISCUSSION

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

SERMENT D'HIPPOCRATE

LISTE DES ABREVIATIONS

ACR = American College of rheumatology

AIR-PR = Auto Immunité et Rituximab – Polyarthrite Rhumatoïde

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

BAFF = B cell Activator Factor of the TNF Family

BCMA = B Cell MAuration

BCR = B Cell Receptor

BiP = immunoglobulin heavy gene Binding Protein

Blys = B Lymphocyte Stimulator

CCP = Citruninated Cyclic Protein

CD = Clusters de Différenciation

CRP = C Reactive Protein

CTRL = Comité Thérapeutique de Rhumatologie en Limousin

DAS = Disease Activity Score

DMARDs = Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs

EULAR = EUropean League Against Rheumatism

FR = Facteur Rhumatoïde

HLA = Human Leukocyte Antigen

ICAM = Intra-Cellular Adhesion Molecule

Ig = Immunoglobuline

IL = Interleukine

INF = Interféron

Jr = Jour

Kda = kilo dalton

LB = Lymphocyte B

LFA1 = Lymphocyte Function-association Antigen 1

LT = Lymphocyte T

Mg = Milligramme

MTX = Méthotrexate

NK = Natural Killer

NYHA = New York Heart Association classe IV

ORL = Oto-Rhino-Laryngé

PA = Patient-Année

PR = Polyarthrite Rhumatoïde

RA33 = Rheumatoid Arthritis 33kDa

TGF = Transforming Growth Factor

TLR = Toll Like Recepteur

TNF = Tumor Necrosis Factor

VS = Vitesse de Sédimentation

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Son origine est multifactorielle, impliquant des facteurs génétiques, immunologiques, environnementaux, psychologiques, endocriniens. Elle affecte entre 0,3 et 0,8% de la population(1). La maladie se caractérise par la prolifération pseudo tumorale du tissu synovial (pannus synovial) susceptible d'entraîner déformations et destructions articulaires avec un retentissement sur la qualité de vie des patients pouvant être majeur augmentant même la mortalité.

La PR est la seule maladie auto-immune où la cellule cible prolifère : le synoviocyte. Cette maladie est due à une rupture du soi : il existe une réaction immunitaire dirigée contre les constituants de l'organisme. Les lymphocytes T (LT), lymphocytes B (LB), macrophages, monocytes, cellules endothéliales et les fibroblastes ont un rôle dans l'apparition et l'entretien de la PR. Des antigènes inconnus dans un contexte environnemental, génétique et hormonal favorable pourraient initier une cascade de réponses inflammatoires auto-immunes et auto entretenues.

Ces trente dernières années sont apparues des avancées thérapeutiques considérables pour les patients souffrant de PR. Longtemps, les anti-inflammatoires stéroïdiens ou non et les traitements de fond conventionnels ou DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) que sont les sels d'or, les anti-paludéens de synthèse, la D-pénicillamine, la tiopronine, la sulfasalazine, le léflunomide ont constitué l'arsenal thérapeutique dans la PR. L'introduction du méthotrexate (MTX) dans les années 80 puis l'avènement des biothérapies ont révolutionné la prise en charge et le pronostic de ces patients. L'amélioration des connaissances des mécanismes immunologiques a permis le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant des cytokines pro- inflammatoires, le Tumor Nécrosis Factor (TNF) alpha et l'interleukine 1 ayant montré leur efficacité tant sur le plan clinique, biologique que radiologique (2).

Malgré ces progrès, il persiste une population de patients atteints de PR (28 à 58%), réfractaires, échappant secondairement ou présentant des effets secondaires allergiques ou infectieux nécessitant l'arrêt de la thérapeutique (2).

Une étude sur un registre suédois des patients sous anti-TNF montre que 25% d'entre eux ne prennent plus de traitement anti-TNF à 5 ans (3).

Les progrès dans la compréhension de l'immunopathologie de la PR ont permis d'envisager de nouvelles perspectives thérapeutiques permettant une action ciblée afin d'améliorer la prise en charge des patients; l'une d'entre elles est le

lymphocyte B. Différents travaux ont montré que le LB pourrait intervenir à différents niveaux dans la cascade inflammatoire par la présentation d'antigènes aux lymphocytes T, la sécrétion de cytokines pro- inflammatoires et d'auto anticorps.

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le marqueur CD 20 (cluster de différenciation) des LB. En se liant au CD 20, il entraîne une déplétion des LB périphériques. Ce qui est intéressant, c'est que le CD 20 est exprimé par les LB périphériques mais pas par les cellules souches ni par les plasmocytes (4). La repopulation lymphocytaire B et la production d'immunoglobulines ne sont pas compromises après un traitement par rituximab (5).

Initialement, le rituximab a été développé pour le traitement et les rechutes des lymphomes B non hodgkiniens, en combinaison avec une chimiothérapie (6), indication pour laquelle il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en 1997.

Plusieurs études ont montré l'efficacité du rituximab dans la PR avec obtention de l'AMM en France en 2006 sous le nom commercial Mabthéra® (7,8).

Un registre national multicentrique, AIR-PR (9), répertorie les patients souffrant de PR traités par rituximab; nous avons décidé de nous intéresser plus particulièrement à notre région du Limousin et donc à notre pratique dans la vraie vie pour évaluer tout d'abord le taux de maintien du rituximab chez les patients atteints de PR à deux ans, l'efficacité et la tolérance du traitement.

L'intérêt de cette étude est donc de nous situer par rapport à ce traitement unique dans sa classe et son mode d'action, de nous comparer aux résultats des autres études, ainsi qu'aux autres régions et ceci grâce à une particularité qui nous appartient, le CTRL (Comité Thérapeutique de Rhumatologie en Limousin) par lequel la majorité des patients atteints de PR et traités dans notre région par une biothérapie sont répertoriés.

1 PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PR. ROLE DU LYMPHOCYTE B

1.1 LE LYMPHOCYTE B, ONTOGENIE

D'énormes progrès ont été faits dans la compréhension de la physiopathologie de la PR. La synoviale rhumatoïde est infiltrée par des cellules comprenant des lymphocytes T CD4+, les lymphocytes B et des macrophages qui s'organisent en agrégats lymphoïdes mimant la structure d'un ganglion et vascularisé par une néoangiogénèse.

Le LB, présent dans la membrane synoviale, est précurseur du plasmocyte, lui-même producteur d'auto anticorps (facteur rhumatoïde et anti-CCP). Il est responsable de l'immunité humorale et représente environ 20% des lymphocytes circulants, mais est également présent dans la moelle osseuse et les organes lymphoïdes périphériques.

Le lymphocyte B possède un récepteur membranaire, le B cell receptor (BCR), immunoglobuline de surface. Il peut également faire sécréter cette immunoglobuline par le plasmocyte.

1.1.1 Maturation des LB dans la moelle osseuse

Les lymphocytes B naissent de la cellule souche hématopoïétique. La lymphopoïèse a lieu dans le foie lors de la vie fœtale puis dans la moelle osseuse par la suite avec une maturation qui se déroule dans les organes lymphoïdes secondaires (schéma 1).

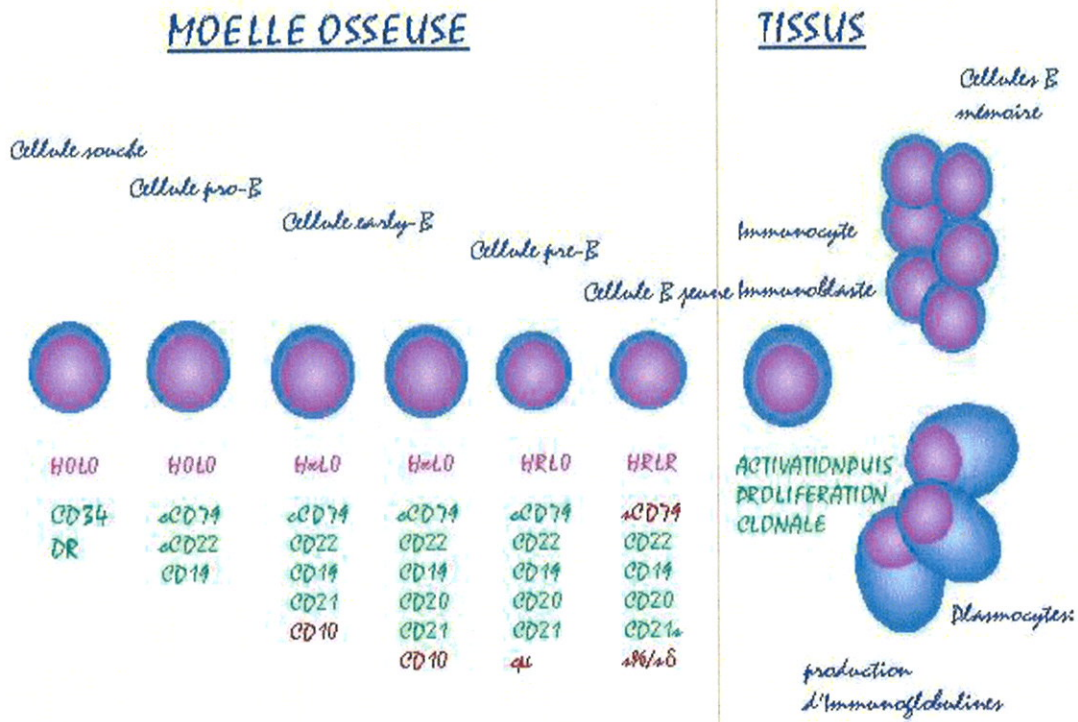


Schéma 1 : Maturation des lymphocytes B (par Pr BENE, Pr FAURE – Laboratoire d'immunologie www.ac-nancy-metz.fr/.../rescien/immuno/MATB.JPG)

La maturation des LB leur permet de posséder au terme de leur évolution leur propre récepteur pour l'antigène (BCR) par réarrangement des gènes des immunoglobulines, alors porteur de la spécificité de la cellule vis-à-vis d'un épitope et composant d'une fraction du répertoire des cellules B (schéma 2) (10).

Récepteur pour l'antigène des lymphocytes B : BCR (B Cell Receptor)

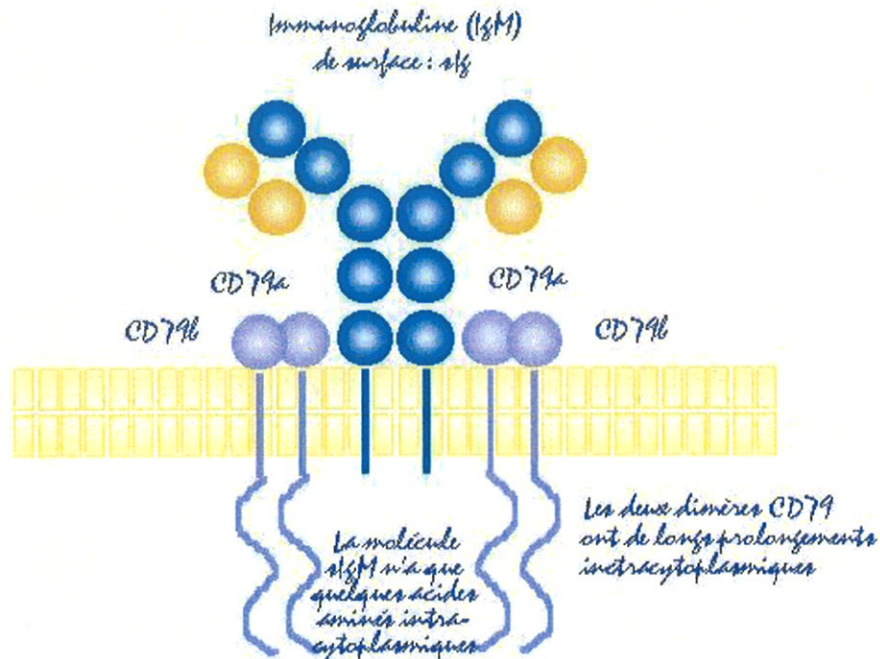


Schéma 2 : Le B Cell Receptor (www.ac-nancy-metz.fr/.../rescien/immuno/BCR.JPG)

Le récepteur BCR est un complexe multimoléculaire de surface qui comprend une immunoglobuline de membrane, des molécules invariantes associées CD 79.

Les immunoglobulines sont les seules molécules solubles spécifiques, elles se rencontrent dans tous les liquides de l'organisme. Elles sont fabriquées par les lymphocytes B et représentent les effecteurs de la réponse humorale.

Une immunoglobuline (Ig) est composée de quatre chaînes polypeptidiques : deux lourdes et deux légères (schéma 3).

Plusieurs catégories d'immunoglobulines existent selon le nombre de chaînes les constituant ; chez l'Homme, on retrouve 5 différentes chaînes lourdes et deux légères pour former les Ig A, G, M, E, D avec des chaînes légères kappa et lambda.

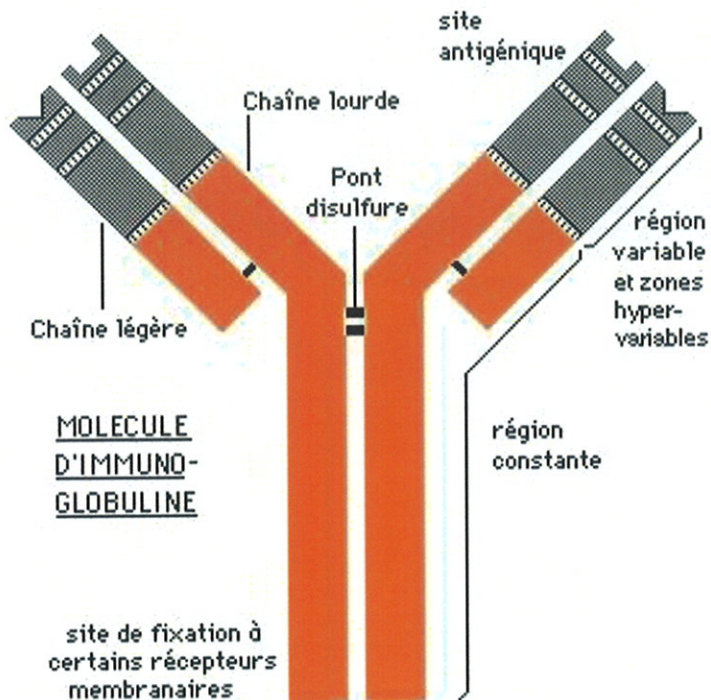


Schéma 3 : Structure d'une Immunoglobuline
http://www.lucieberger.org/svt/SVT%20en%20T%20S/WEB_TS/7_Immuno/ProcImm.html

Les différents segments géniques sont assemblés durant la phase de recombinaison afin de produire un réarrangement unique. La diversité du répertoire est augmentée par l'addition ou la délétion de nucléotides à la jonction entre les différents segments géniques et par l'association au hasard des chaînes lourdes et légères (schéma 4).

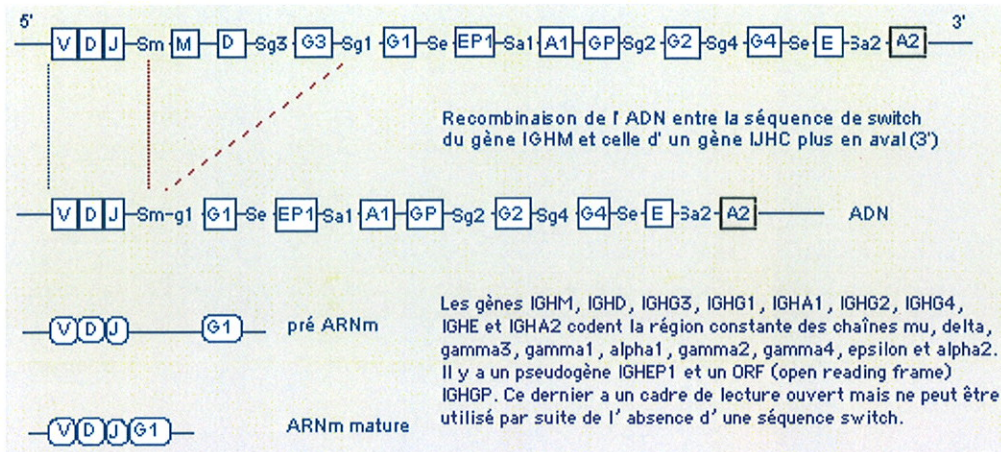


Schéma 4 : Réarrangement des gènes des immunoglobulines (<http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/PolyIgFr.html>)

Les lymphocytes B quittant la moelle osseuse apportent un « pool » de cellules B nouvelles remplaçant les LB mourant.

Il est à noter que dès le stade embryonnaire, une délétion clonale ou anergie clonale filtre les LB matures ayant une forte affinité pour un antigène de l'organisme (antigène du « soi ») afin d'obtenir des LB matures naïfs avec un BCR fonctionnel dont la spécificité est unique et ne reconnaissant pas d'antigène du soi.

Cette étape fait intervenir les protéines RAG 1 et RAG 2, facteurs de transcription et se produit à deux étages : moelle osseuse et organes lymphoïdes secondaires ; on aboutit à la formation d'un pré récepteur puis d'un récepteur mature. Seuls les LB ayant un récepteur fonctionnel reçoivent un signal de survie (10).

La différenciation des LB est également marquée par l'expression de marqueurs membranaires et cytoplasmiques ayant un rôle défini dans la fonction cellulaire B : CD 19, 20, 21, 81, 79....

Cette étape médullaire, antigène indépendante, aboutit à la formation de LB naïfs matures.

1.1.2 Tolérance périphérique

Les LB passent du stade transitionnel type 1 au 2 en fonction de l'affinité du BCR pour les antigènes du soi (sélection négative) et de l'importance des signaux de survie au niveau splénique.

Il y aurait deux différenciations menant aux LB folliculaires qui représentent la population B principale, et aux LB de la zone marginale qui reconnaissent rapidement les pathogènes infectieux et auraient un rôle dans l'immunité innée (10).

1.1.3 Prolifération et différenciation des LB dans les organes lymphoïdes périphériques

Le LB circule à la recherche de l'antigène avec trois issues: la mort s'il ne trouve pas l'antigène, une réponse LB T dépendante ou une réponse LB T indépendante.

La phase T dépendante se produit dans le cortex des organes lymphoïdes sous la forme de follicules lymphoïdes (centre germinatif). Le centre germinatif est le centre d'une prolifération majeure de LB, d'hypermutation somatique permettant l'augmentation d'affinité des anticorps sécrétés avec parfois le risque d'acquérir par ces mutations une auto activité et des réarrangements géniques permettant de sécréter des anticorps de même spécificité mais d'isotype différent (commutation de classe). Le LB naïf qui sécrétait des Ig de type Ig M va sécréter des Ig G et devenir LB mémoire, en effet, cette diversité est créée par la mutation hypersomatique qui introduit des mutations ponctuelles lorsque les cellules B rencontrent un antigène.

L'architecture ganglionnaire permet un contact privilégié entre LB et LT ayant la même spécificité antigénique avec les cellules dendritiques folliculaires qui favorisent la rétention prolongée de nombreux antigènes liés à des complexes immuns, et qui activent les LB, LT en sécrétant la cytokine BAFF (B cell Activator Factor of the TNF family).

La différenciation en centroblaste puis en centrocyte est liée à des mutations somatiques des gènes des portions variables des Ig. Un contact entre les LB et un antigène présenté par une cellule dendritique folliculaire induit un « switch » de chaînes lourdes qui déterminera la nature isotopique de l'Ig. Ce contact n'aura d'action que si le LB est au contact de LT CD4+. Dans tous les cas, ce changement de classe n'affecte pas les parties variables, c'est-à-dire que la spécificité de l'anticorps reste inchangée. Les LB se transforment alors en plasmocytes après

stimulation par un immunogène (11).

Le complexe germinatif est le siège de la différenciation terminale en LB mémoires ou en plasmocytes à longue durée de vie (schéma 5).

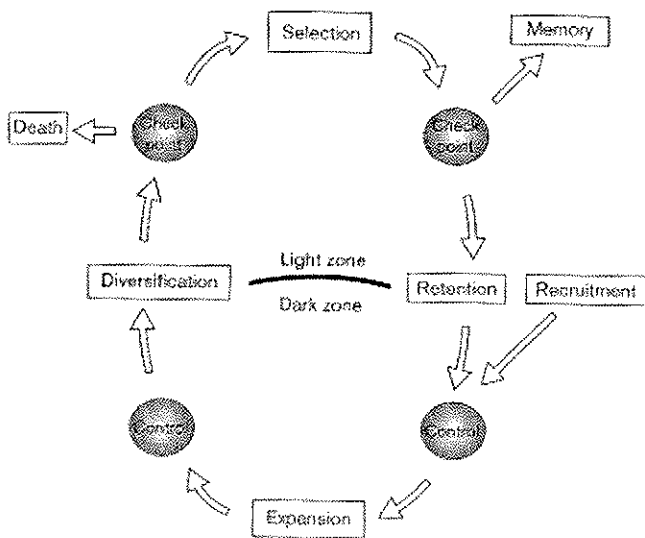
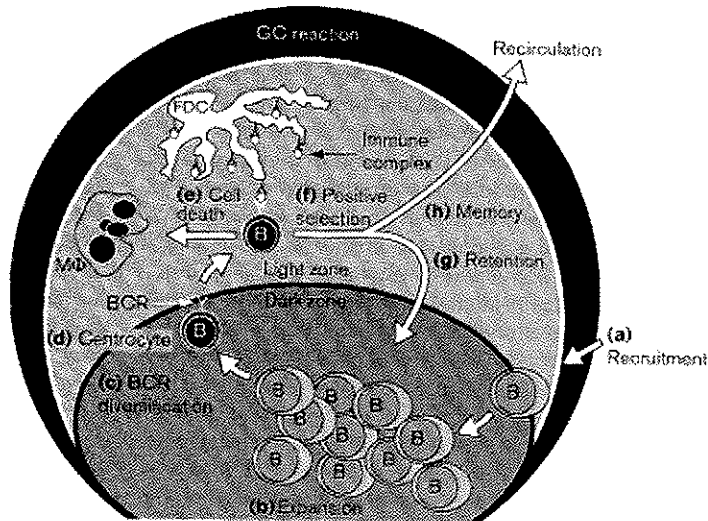


Schéma 5 : Le complexe germinatif. (Cheminement des cellules B dans le centre germinatif (d'après McHeyzer-Williams et Ahmed, 1999). Les différentes zones du centre germinatif sont indiquées sur le schéma du haut, le schéma du bas résume les étapes de multiplication et de sélection des cellules B. Les abréviations sont : B pour lymphocyte B, FDC pour cellules folliculaires dendritiques et MΦ pour macrophage.

Lorsqu'un LB rencontre une deuxième fois son antigène, il déclenche une réaction immunitaire secondaire rapide et intense.

Chez l'homme, plusieurs types différents de LB mémoires périphériques sont différenciés et représentent 40% des LB circulants. Elles incluent les LB classiques switchés au niveau de leur isotype (15%), et une petite population de cellules qui portent des gènes de l'Ig avec mutation somatique (12).

Le LB peut être activé sans l'aide du LT si l'antigène a certaines caractéristiques structurales, s'il existe une stimulation des récepteurs de l'immunité innée (TLR= toll like receptor) ou de BAFF ou encore s'il est un LB marginal.

Les LB mémoires apparaissent sans être passés par les centres germinatifs et peuvent se différencier en plasmocytes de courte durée de vie sécrétant des Ig M de faible affinité pour les antigènes.

1.1.4 Migration des plasmocytes matures

Les plasmocytes matures sélectionnés migrent vers la médullaire des organes lymphoïdes secondaires pour y assurer la sécrétion d'Ig. Ils expriment le caractère CD 38.

D'autres plasmocytes retournent dans la moelle osseuse.

Le schéma 6 récapitule les différentes étapes de la moelle osseuse aux organes lymphoïdes la maturation puis la différenciation des LB.

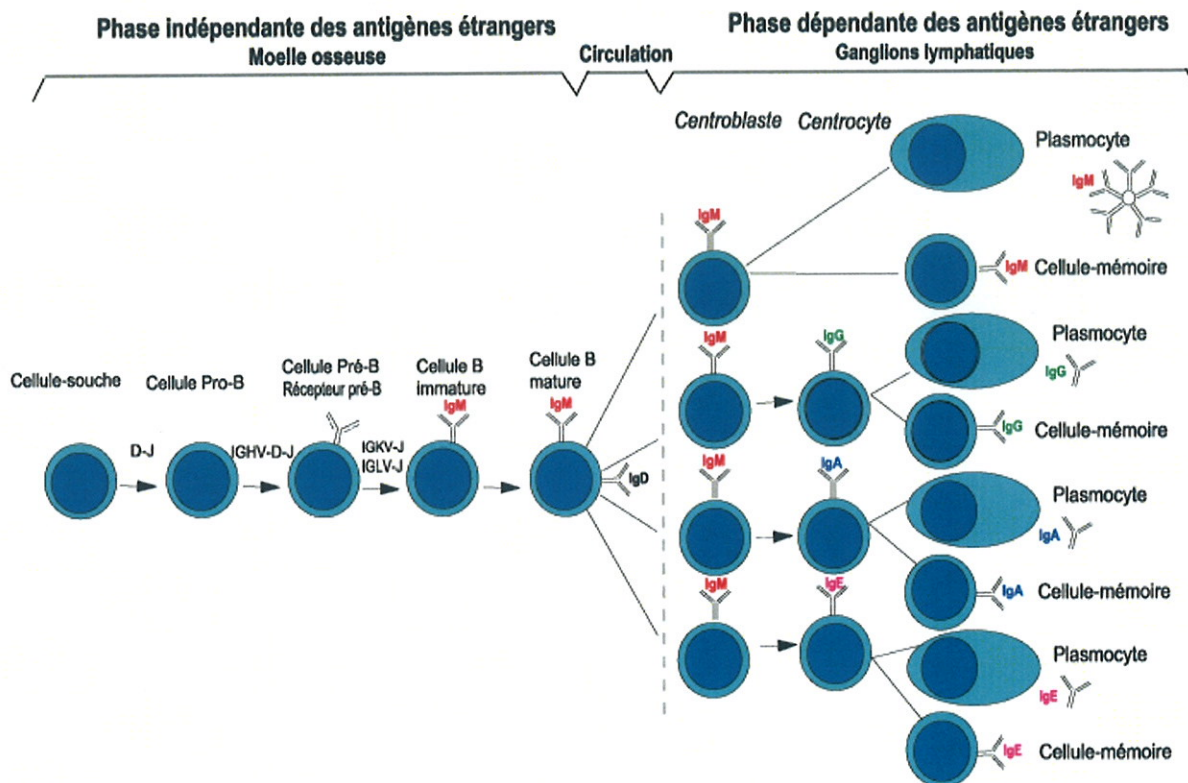


Schéma 6 : Maturation et différenciation des LB. (Created: 30/05/2001

Last updated: Friday, 09-Jan-2009 22:00:16 CET

Authors: Elodie Foulquier and Marie-Paule Lefranc

Editor: Chantal Ginestoux,

http://imgt3d.igh.cnrs.fr/textes/IMGTeducation/Tutorials/IGandBcells/_FR/Differe-nciationB/figure1.html)

1.2 ACTIVATION DES LYMPHOCYTES B

Le LB peut reconnaître et capter directement l'antigène ou se faire présenter l'antigène par une cellule présentatrice de l'antigène.

L'activation du BCR diffère selon l'antigène, les co-sigaux, le stade de maturation du LB.

1.2.1 Reconnaissance de l'antigène

L'antigène est reconnu par le récepteur membranaire du LB, le BCR. Un signal n'est transmis que si l'antigène est couplé au C3d et à son récepteur sur le LB (CD21 ou CR2) et active aussi le CD19 du LB. Contrairement aux antigènes reconnus par les LT, ces antigènes B dépendants peuvent être reconnus sans être découpés en épitopes.

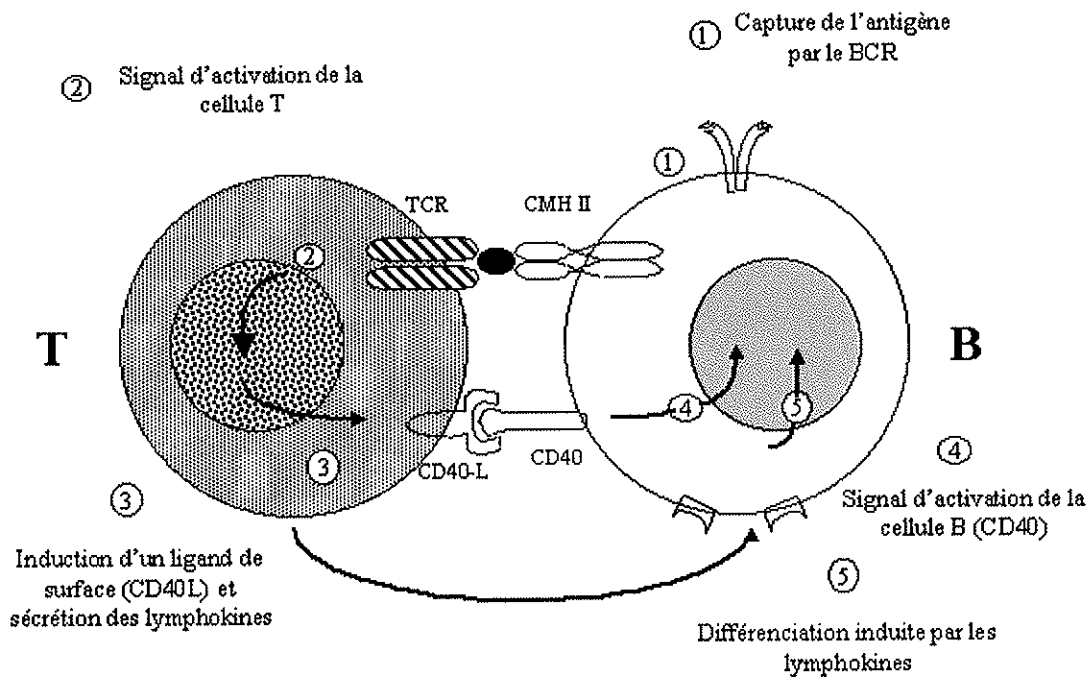
Une activation de facteurs de transcriptions s'en suit tels que les MAP kinases, NF-KB et AP1.

Ces facteurs de transcription modulent l'expression des gènes du LB aboutissant à l'expression de molécules de surface comme des molécules du système HLA de classe 2, CD80, CD86 ou des récepteurs cytoplasmiques pour la coopération avec les LT.

1.2.2 Coopération LB-LT

La coopération LT-LB est une des voies d'activation possibles (schéma 7). Elle s'effectue par un contact cellulaire par le biais de différentes molécules de contact et de deux voies de co-stimulation ainsi que par l'intermédiaire des cytokines de type Th2.

Le complexe BCR-antigène est internalisé, puis orienté vers les endosomes qui portent les molécules HLA de classe 2. La présentation de l'antigène par le LB via le HLA de classe 2 au récepteur du lymphocyte T (TCR) entraîne l'activation bidirectionnelle du LB et du LT. Certaines molécules d'adhérence favorisent ces contacts : ICAM1 et LFA1. Le LB délivre des signaux activant les LT via CD80 et CD86. Il existe également une interaction entre LB et LT par CD40 et CD40 ligand qui active les LB (11).



- | | |
|----|---|
| 1) | L'Ag est capté par le BCR |
| 2) | Après « processing » intracytoplasmique, l'Ag est présenté sous forme peptidique à la cellule T par les molécules du CMH de classe II |
| 3) | La cellule T activée exprime un marqueur d'activation (CD40L) et sécrète des lymphokines |
| 4) | La molécule d'activation des lymphocytes T se lie à un récepteur de la cellule B (CD40), provoquant ainsi son activation et sa prolifération |
| 5) | Le lymphocyte B activé devient sensible à l'activité différenciatrice des lymphokines produites par le lymphocyte T. Il peut alors sécréter les Ig d'abord IgM puis d'autres isotypes |

Schéma 7 : coopération entre lymphocyte T et B (Schéma d'activation des cellules B par la voie de la présentation de l'Ag aux cellules T (D'après Kehry et Hodgkin, 1993).

1.2.3 Activation LT indépendante

L'activation des LB peut être indépendante des LT dans les muqueuses ; un système de co-activation des LB, complémentaire du système d'activation par l'antigène spécifique est décrit.

Une cytokine de la famille du TNF, BAFF, est produite par les cellules dendritiques et les monocytes, agit sur des récepteurs spécifiques, et entraîne la prolifération des LB ainsi que leur activation.

1.3 ROLE DES LYMPHOCYTES B

1.3.1 Cellule présentatrice d'antigène (CPA)

Les LB jouent le rôle de cellule présentatrice d'antigène et activent les LT. Un premier signal est la reconnaissance par le TCR d'un antigène présenté par une molécule HLA du LB. Un deuxième signal consiste en une succession de contacts entre des molécules de co-stimulation dont l'expression est induite par le premier signal. Les antigènes peuvent également se fixer sur le BCR spécifique (13).

1.3.2 Production d'immunoglobulines

Ils produisent des Ig ayant différentes fonctions :

- Neutralisent les agents microbiens
- Activent la voie classique du complément
- Activent les cellules portant un récepteur pour le fragment Fc entraînant une action de phagocytose pour les polynucléaires neutrophiles et les macrophages, une action cytotoxique pour les cellules NK et les éosinophiles, et une dégranulation pour les mastocytes.

1.3.3 Sécrétion de cytokines

Les LB sécrètent de nombreuses cytokines : IL-2, -4, -6, -10, -12, -16, MIP (Macrophage Inflammatory Protein) 1a, b, Interféron gamma, lymphotoxines, TGF b (Transforming Growth Factor bêta) classées selon leur action (polarisante, suppressive, organisatrice de follicules lymphoïdes ou profibrosante).

Les cytokines sécrétées modulent l'activation des autres acteurs de l'immunité, essentiellement les LT et les cellules dendritiques.

Plusieurs populations de LB sont définies selon le profil de sécrétion cytokinique :

- les LB naïfs dans un environnement riche en INF gamma et en IL -12 évolueront vers des LB1, sécrétant de l'IL-2 et de l'INF gamma ou de l'IL-12

- les LB 2 sécrètent de l'IL-4, -10, -12.

Ces populations sont en accord avec le concept de réponse de type 1 ou 2 (13).

1.3.4 Diversification du répertoire LT

Les LB ont un rôle dans la diversification du répertoire LT et dans leur activation. Ils rendent possible la sélection positive thymique en présentant les antigènes peptidiques aux thymocytes.

Les LB sont indispensables à la formation d'une architecture de type centre germinatif dans les organes lymphoïdes. Les centres germinatifs permettent l'acquisition d'anticorps de haute affinité ainsi qu'une mémoire immune. Le rôle des LB passe par l'expression des lymphotoxines assurant la survie des cellules dendritiques folliculaires, nécessaires au recrutement des LB et à leur survie (13).

1.4 ROLE DES LB DANS LA PHASE D'INFLAMMATION DE LA PR

1.4.1 Activation des lymphocytes T

Dans la phase inflammatoire de la PR, les LB peuvent se comporter comme des CPA pour les LT CD4 + dont la stimulation est mille fois plus efficace que celle d'une CPA professionnelle (14).

1.4.2 LB autoréactifs

Les LB auto réactifs sont capables de reconnaître des auto-antigènes via le BCR. Les patients atteints de PR ont un pourcentage de LB auto réactifs supérieur aux sujets sains ; la présence anormale de ces cellules serait liée à une défaillance de la sélection clonale au niveau des organes lymphoïdes centraux comme périphériques. La prolifération de ces cellules pourrait aussi être favorisée par la cytokine BAFF, retrouvée à des concentrations sériques plus élevées chez les patients atteints de PR.

Le taux de BAFF est corrélé au taux de facteur rhumatoïde, suggérant une implication directe de cette cytokine dans la production d'auto-anticorps.

Une des théories pour expliquer l'émergence de LB auto-réactifs en périphérie est que les LB au répertoire auto-réactif, notamment ceux de la zone marginale du centre germinatif, normalement exclus, soient protégés par une sécrétion accrue de BAFF, et parviennent à rentrer dans le centre germinatif, ce qui permet l'augmentation d'affinité des auto-anticorps sécrétés et l'apparition d'une mémoire

immunologique auto-immune prolongée.

1.4.3 Sécrétion d'auto anticorps

Les LB produisent certains auto-anticorps retrouvés chez les patients atteints de PR tels que le facteur rhumatoïde, les anticorps anti- CCP (Citrullinated cyclic Peptid), anti-RA33 (Rhumatoïd Arthritis 33 kDa), BiP (immunoglobulin heavy gene Binding Protein).

Le facteur rhumatoïde se lie aux complexes immuns et active le complément. Les anticorps anti-CCP et le FR sont parfois détectés avant les symptômes cliniques de la PR, et encore plus précocément pour les anti-CCP (15,16). Une étude chez les donneurs de sang montre que la durée médiane entre la présence de facteur rhumatoïde ou d'anticorps anti- CCP et le développement de symptômes cliniques de PR est respectivement de 2 et 4,8 ans (15).

Un rôle physiopathologique des anticorps anti-CCP pourrait être la citrullination intra articulaire de protéines en réponse à l'inflammation, et pourrait être l'évènement initial aboutissant à la production d'anticorps dans la PR (17).

1.4.4 Sécrétion de cytokines

Les LB sécrètent des cytokines pro inflammatoires, entretenant la réaction inflammatoire. Ce sont l'interleukine 1, le tumor necrosis factor alpha qui possèdent des fonctions cytotoxiques vis-à-vis de l'endothélium vasculaire, du cartilage, de l'os et du muscle. L'interféron gamma et le GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) amplifient la réponse inflammatoire en augmentant la production d'IL-1 et de TNF produite par les macrophages. Ceux-ci produisent également des chémokines comme l'IL-8 et le MCP-1 (macrophage chemoattractant protein-1) qui de par leurs propriétés chimiotactiques recrutent des leucocytes au sein du foyer inflammatoire.

L'IL-6 en abondance lors des processus inflammatoires induit la production par les hépatocytes de protéines de la phase aigüe de l'inflammation.

2 UN ANTI-LYMPHOCYTE B : L'ANTI-CD 20

2.1 LE RITUXIMAB

Le ri - (nom de la molécule) tu- (développé dans les tumeurs) xi- (chimérique, c'est-à-dire partiellement humanisé) mab (anticorps monoclonal) est donc un anticorps monoclonal chimérique anti- CD 20 produit par génie génétique (18).

Il est composé de la région constante (Fc) d'une immunoglobuline IgG1Fc kappa humaine et de régions variables de chaînes légères et lourdes de l'anticorps murin anti-CD 20 humain, IDEC-2B8 (schéma 8).

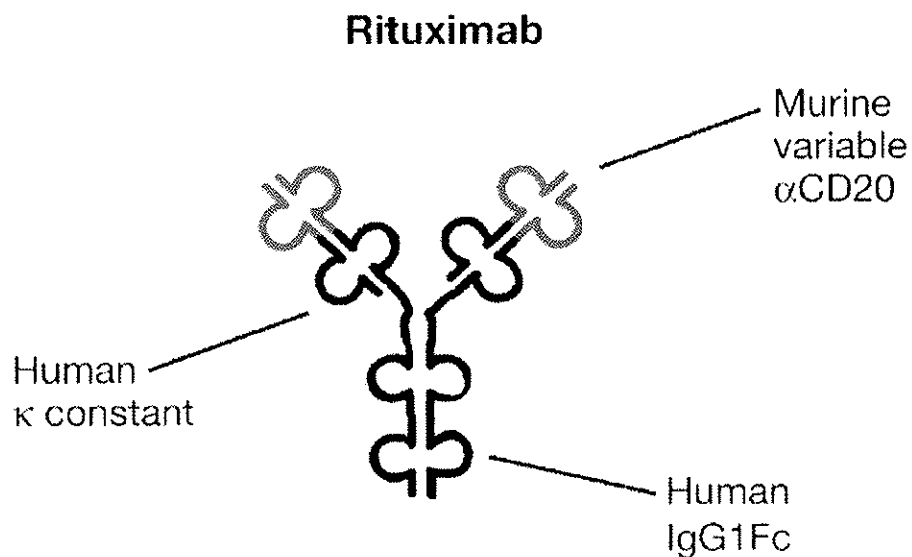


Schéma 8 : Structure du Rituximab

(http://www.nature.com/onc/journal/v22/n47/fig_tab/1206939f1.html)

Le CD 20 est une phosphoprotéine de 297 acides aminés (33 à 35 Kda) exprimée à différents stades de différenciation du LB, depuis le pré-B jusqu'au LB mature et mémoire. Il est absent des cellules souches lymphocytaires, des cellules pro-B et des plasmocytes. Il marque les LB circulants. (schéma 9)

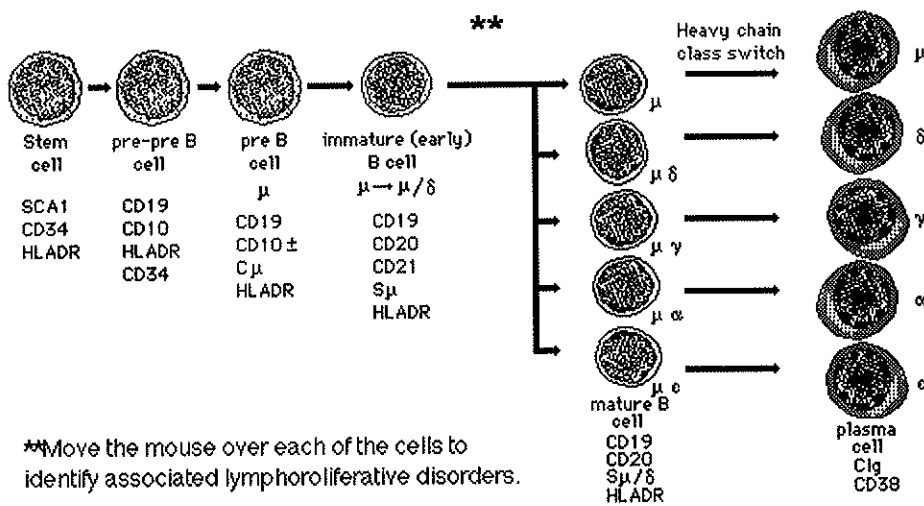


Schéma 9 : Clusters de différenciation selon le stade de la cellule B.

(<http://www.med-ed.virginia.edu/courses/path/innes/wcd/immunointro.cfm>)

Le CD 20 est également présent sur une faible fraction de LT présents dans le sang, les tissus et la synoviale (Wilk E., 2009). Cette faible population de LT CD 20+ est également détruite par le rituximab et concourt également à l'efficacité du traitement.

Le rituximab peut agir par trois mécanismes d'action :

- Par apoptose en se liant directement au CD-20 par la voie du cytochrome C et par la réduction de l'expression de molécules anti-apoptotiques (Bcl2) liée à la synthèse autocrine d'IL 10.
- Par cytotoxicité dépendante du complément, le rituximab active le complément par son fragment Fc, la formation de pores dans la membrane cellulaire entraînant une lyse cellulaire.
- Par cytotoxicité dépendante des anticorps ; les macrophages, cellules natural killer et les LT cytotoxiques se lient par leurs récepteurs au fragment Fc et entraînent des altérations membranaires et lyse cellulaire.

2.2 RECONSTITUTION APRES DEPLETION DES LB

2.2.1 Déplétion des LB

Une déplétion sélective lymphocytaire B périphérique résulte du traitement par rituximab. On observe une diminution de plus de 97% de la population B dans les jours suivant la perfusion de rituximab (19). Pour la grande majorité des patients, le niveau des lymphocytes B reste bas avec peu ou pas de CD 19 détectables pendant 6 à 9 mois(20). La réponse clinique n'est pas directement corrélée à cette déplétion ; en effet, malgré cette déplétion, des patients ne répondent pas cliniquement à 6 mois (5). Les cellules B mémoires reste en déplétion 2 ans après le début du rituximab.

Les analyses montrent que 80% des cellules B résiduelles ont des marqueurs CD 27+ les identifiant comme cellules B mémoires. Ainsi, même si la plupart des cellules B matures disparaissent après un traitement par rituximab, la mémoire immunitaire est conservée. De plus, les précurseurs de la lignée B circulants ne sont pas concernés par cette déplétion car ne possèdent pas de marqueurs CD 20 de surface. Les plasmocytes, cellules CD 20- CD 19+, source d'Ig circulantes, ne sont pas non plus concernés directement par la déplétion des cellules portant le CD 20. La non-réponse au rituximab serait corrélée à l'augmentation du taux de CD 19 dans la synoviale et la moelle (21).

Le taux d'Ig A, G, M, des patients traités baisse mais reste dans la norme.

Certains anticorps ne sont pas affectés par le traitement, notamment ceux ciblant les agents infectieux. Le rituximab entraîne par contre souvent la diminution du taux de facteur rhumatoïde, ce qui peut indiquer que quelques cellules porteuses de facteur rhumatoïde sont affectées par le traitement ; cette réponse est associée à une réponse clinique favorable (22). Le taux d'anticorps anti- CCP peut également décroître dans une moindre mesure (23,24). La production d'anticorps pourrait être dépendante de la genèse constante de plasmocytes à partir de lymphocytes B CD 20+.

2.2.2 Reconstitution des LB

La repopulation lymphocytaire B a été étudiée. Une population ne possédant pas le CD 27, marqueur des lymphocytes B mémoires, a été identifiée comme composée de cellules B transitionnelles, naïves au plan antigénique, dérivant de cellules B immatures émigrant de la moelle osseuse (25,26). Le taux de cytokine BAFF est élevé durant la période de déplétion lymphocytaire B et décroît ensuite lors de la repopulation. Les cellules B précurseurs repeuplant le sang vont ensuite se rendre dans les tissus lymphoïdes périphériques pour y subir maturation et différenciation. Elles sont donc des précurseurs B naïfs provenant de la moelle osseuse mettant à disposition un nouveau répertoire B disponible. Les cellules B restantes ne semblent pas être à l'origine de la régénération des cellules B.

Le taux de cellules B mémoires circulants est lent à revenir à sa valeur de départ après déplétion. Il peut rester diminué de 50% par rapport à la valeur pré thérapeutique plus de deux ans après le traitement (27). Les patients ayant les taux de cellules mémoires CD 27+ les plus élevés juste après traitement font des rechutes plus rapides après avoir récupéré une population B (28,29) La durée de la déplétion en cellules B ne diffère pas entre les patients répondeurs et les non répondeurs.

Une équipe a observé l'apparition précoce d'une population de plasmocytes CD 27+ hautement mutés au niveau de leur BCR pendant une durée limitée. Ces cellules, bien que n'exprimant pas le CD 20, sont atteintes par la déplétion lymphocytaire suite au traitement par rituximab. Elles ne sont en effet pas détectables durant les sept mois environ de la déplétion lymphocytaire B. Il semble que quelques cellules B ayant survécu à la déplétion post thérapeutique aient une

augmentation précoce de leur nombre dans cet environnement lymphopénique. Elles circulent de nouveau à partir du début de la phase de régénération.

La qualité du nouveau répertoire B dépendra de la compétition entre les précurseurs naïfs B et ces cellules sujettes aux hyper mutations somatiques (30,31).

La possible longue période entre la régénération B et la rechute clinique suggère que cette rechute n'est pas simplement liée à la présence de cellules B. L'efficacité du rituximab n'est probablement pas simplement due à une déplétion numérique de la lignée B. Deux possibilités afin d'expliquer la réapparition d'auto-anticorps lors de la rechute sont la réemergence de nouveaux clones auto réactifs ou la réexpansion de clones B auto réactifs pré-existants. Des cellules B mémoires, possiblement sécrétrices d'auto-anticorps comme les anti-CCP, pourraient échapper à la déplétion et se multiplier dans les tissus lymphoïdes secondaires.

Au total, il n'existe pour l'instant pas de réponse à la question sur quels marqueurs suivre le traitement, son efficacité et prédire la rechute. A ce jour, ni le BAFF, ni le taux de lymphocytes sériques, ni l'apparition des sous populations B de régénération (délai trop imprécis) ne semblent de bons marqueurs ; le meilleur outil reste la clinique.

2.3 ACTION AU NIVEAU TISSULAIRE

2.3.1 Variabilité selon les tissus

Des études chez l'animal ont suggéré que la cinétique de la déplétion lymphocytaire B induite par le rituximab varie selon les tissus (32, 33). La déplétion B dans les ganglions lymphatiques survient au bout de quelques jours alors qu'il faut plusieurs semaines pour une déplétion complète au niveau de la cavité péritonéale. De plus, les cellules B de la zone marginale de la rate et celles des centres germinatifs des tissus lymphoïdes semblent en partie résistantes à l'action déplétive par les traitements anti CD 20 chez la souris.

Chez l'homme, la déplétion en cellules B est moins importante dans la synoviale que dans le sang. La déplétion B dans les organes lymphoïdes secondaires atteint

rapidement 70% mais est peu prolongée (18, 34, 35). Le microenvironnement pourrait influencer l'action déplétive du traitement.

2.3.2 La synoviale

Un nombre important de cellules B est présent au niveau de la synoviale de 60% des patients souffrant de PR. Elles sont organisées avec les lymphocytes T en follicules lymphoïdes dans moins d'un tiers des cas (30, 33). Des études in vitro ont confirmé la capacité des synoviocytes fibroblastiques de la synoviale rhumatoïde à produire des facteurs qui favorisent la différenciation et la survie des cellules B. La persistance des lymphocytes T auto-réactifs pourrait générer des clones pathogènes B différents de ceux d'avant le rituximab.

Chez les patients non répondeurs, la persistance des plasmocytes pourrait être liée à la présence de plasmocytes à longue durée de vie dans la synoviale (36). L'infiltration résiduelle importante de la synoviale en cellules B est associée à une réponse clinique moindre au rituximab et à une repopulation précoce sanguine par les B mémoires. La baisse du niveau synovial d'ARNm d'Ig à 8 semaines est le facteur prédictif le plus précoce de réponse au rituximab (37).

2.4 EFFICACITE DU RITUXIMAB

2.4.1 Série de cas

Le rituximab est d'abord utilisé aux Etats-Unis en 1997 dans le traitement des lymphomes folliculaires de stade III et IV. En France, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour cette indication a été obtenue en 1998 à la dose de 375 mg/m² toutes les quatre à huit semaines. L'efficacité dans le traitement de la PR a été observée chez des patients alors traités pour lymphome et porteur d'une PR (38); il obtient alors l'AMM dans l'indication du traitement de la PR en juillet 2006.

Les premiers travaux sont des cas rapportés et des séries de cas publiés entre 1999 et 2002 où il s'agissait de PR en rémission alors qu'ils avaient du rituximab pour leur lymphome. Une étude ouverte en association au cyclophosphamide en 2002, menée par Edwards et coll concernait 22 PR érosives réfractaires au traitement conventionnel, dont le méthotrexate, bénéficiant d'un traitement par rituximab

selon différents schémas et concluant à une efficacité du rituximab à la dose de 600 mg/m² en association au cyclophosphamide (39). Malheureusement, du fait de l'association au cyclophosphamide, cette étude ouverte ne permet pas de conclure à l'efficacité propre du rituximab dans la PR.

2.4.2 Etudes randomisées

Trois études randomisées contre placebo ont ensuite été publiées :

- En 2004, Edwards et al. mènent une étude portant sur 161 PR séropositives, sévères, réfractaires aux traitements conventionnels (dont méthotrexate 10 mg /semaine), réparties en 4 bras (MTX >10 mg/ rituximab seul à J1 et J15/ rituximab+ cyclophosphamide/ rituximab+ MTX) en association à une corticothérapie orale pendant les deux premières semaines. A six mois, les résultats d'une cohorte intermédiaire de 122 patients montrent une efficacité du rituximab en association au méthotrexate ou au cyclophosphamide sans différence significative entre les deux groupes avec une réponse ACR 20 chez 80 % des patients à 6 mois dans le groupe rituximab+ MTX et 84 % dans le groupe rituximab+cyclophosphamide. Cette étude a par ailleurs montré la stabilité de la réponse thérapeutique lors de l'association au MTX. En effet, les réponses ACR 20, 50 et 70 étaient maintenues à la 48^{ème} semaine (40).
- En 2006, l'étude DANCER (Dose ranging Assessment iNternational Clinical Evaluation of Rituximab in RA) de phase IIb, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contre placebo, vise à évaluer l'efficacité et la tolérance de différentes doses de rituximab en association au MTX dans le cadre de 465 PR réfractaires aux Dmards et /ou agents biologiques . Deux posologies (500 et 1000 mg) à J1 et J15 de rituximab en association ou non à une corticothérapie en prémédication puis en décroissance ont été évaluées, concluant à l'absence de supériorité dans les groupes avec corticoïdes, ces derniers ne limitant que la fréquence et l'intensité des réactions à la première perfusion. Il en découlera la prémédication par 100 mg de méthylprednisolone avant la perfusion de rituximab (8). Il n'y avait par contre pas de différence significative entre les deux posologies de rituximab mais une tendance à une meilleure efficacité dans le groupe 1gr fois 2 en

terme de réponse ACR 70. En revanche, les deux groupes Rituximab étaient significativement plus efficaces que le groupe placebo ; le taux ACR 20 à la 24^{ème} semaine était respectivement de 55 et 54% pour les groupes rituximab 500 mg fois 2 et 1gr fois 2, contre 28% pour le groupe placebo. Les taux ACR 50 étaient de 33, 34 et 13%, les taux ACR 70 étaient de 13,20, et 5% dans ces trois groupes.

- En 2006, l'étude REFLEX (a Randomized Evaluation oF Long terme Efficacy of rituXimab in RA) de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contre placebo, cherche à évaluer l'efficacité du rituximab en association au MTX chez 517 patients atteints de PR sévères ayant déjà reçu au moins deux anti-TNF (7). Les patients recevaient 100 mg de méthylprednisolone avant la perfusion puis 60 mg de prednisone de J2 à J7 et 30 mg de J8 à J14. A la 24^{ème} semaine, des différences très significatives étaient observées avec des scores ACR 20 de 51% vs 18%, ACR 50 de 27% vs 5% et ACR 70 de 12% vs 1% pour les patients sous rituximab vs placebo respectivement. Les taux de répondeurs EULAR étaient de 65% vs 22%. L'étude REFLEX a donc montré son efficacité clinique ainsi que la bonne tolérance du rituximab dans la PR réfractaire aux anti-TNF en association au MTX. A six mois, chez les répondeurs, une rechute était observée dans un délai de 6 à 12 mois (41). Concernant l'efficacité structurale, l'étude REFLEX montre que l'évolution radiologique sur le score de Sharp modifié par Genant à un an est moins importante chez les patients sous rituximab même pour ceux non répondeurs ACR 20 à 6 mois.

Ces études ont permis l'autorisation de mise sur le marché du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde à partir de septembre 2006 sous la classe ATC LO1XC02 dans le cadre de polyarthrite rhumatoïde active, sévère, en association au méthotrexate chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF. L'intervalle entre deux cures ne doit pas être inférieur à 24 semaines.

2.5 TOLERANCE DU RITUXIMAB

2.5.1 Les lymphomes

Le rituximab est utilisé depuis plus de dix ans dans le traitement des lymphomes B non Hodgkinien. Des milliers de patients dans le monde ont été traités et les effets secondaires sont bien répertoriés (42, 43, 44).

Les évènements les plus fréquents sont les réactions à la perfusion d'intensité légère à modérée telles que la fièvre, frissons, hypotension et dyspnée dans les deux premières heures de la perfusion (6). Une prémédication par un anti histaminique et du paracétamol peut réduire l'intensité et la fréquence de ces réactions. Ces effets secondaires peuvent être liés à la libération du contenu des cellules malignes lysées, on parle de syndrome de relargage cytokinique.

La large exposition des patients à travers le monde a permis d'identifier un certain nombre d'évènements rares et facteurs de risques, dont certains sont spécifiques des patients traités pour lymphome, comme le syndrome de lyse. Des évènements rares mais graves ont été observés tels que des réactions fatales à la perfusion et des effets indésirables cutanéomuqueux tels le syndrome de Lyell ou de Stevens Johnson.

La dose standard de rituximab utilisée dans le traitement des lymphomes est de 375 mg/m² une fois par semaine pendant quatre semaines. Chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, le rituximab a été utilisé à des doses plus fortes, jusqu'à 2250 mg/m² toutes les semaines ou 375 mg/m² trois fois par semaine(45,46). Le profil de tolérance est similaire.

2.5.2 La polyarthrite rhumatoïde

La dose utilisée dans la PR est de 1gr en une perfusion répétée à quinze jours d'intervalle. Lors de la première étude randomisée dans la PR, la tolérance était comparable à celle décrite lors de l'utilisation du rituximab dans les lymphomes. Cependant, la fréquence des réactions à la perfusion était réduite (36% vs 78% respectivement). Les réactions liées à la perfusion surviennent pour l'essentiel lors de la première perfusion ; l'incidence des réactions à la deuxième perfusion était similaire entre les groupes rituximab et placebo (5). Le type de réaction à la perfusion était identique dans la PR et dans les lymphomes. Dans l'étude

DANCER, les corticoïdes réduisaient nettement la fréquence des réactions à la première perfusion. En l'absence de prémédication, les réactions à la perfusion étaient observées chez 32% des patients ayant reçu 2 doses de 500 mg de rituximab et chez 37% des patients ayant reçu 1gr deux fois, alors qu'elles n'étaient observées que chez respectivement 19% et 29% des patients ayant bénéficié d'une prémédication par 100 mg de méthylprednisolone IV. Les réactions sévères à la perfusion concernaient moins de 1% des patients dans chaque groupe (8).

Les analyses groupant les résultats des trois études randomisées sur le rituximab dans la PR montrent un taux de réactions à la perfusion de 26% contre 19% pour le placebo (5, 7, 8, 47) après la première perfusion et 9% vs 11% lors de la deuxième perfusion. Ces réactions sont toujours bénignes à type de flush, réactions cutanées minimales ou modifications tensionnelles.

Moins de 5% PR avant traitement par rituximab sont testés positifs lors de la recherche d'anticorps humains anti-rituximab dans les études en double aveugle. (5, 7, 8). A 24 semaines, la plupart des patients développe ces anticorps. Les conséquences cliniques à la présence de ces anticorps chez ces patients, qui pourraient être une baisse d'efficacité ou des réactions indésirables, ne sont pas bien élucidées.

Lors de l'étude d'Edwards et al. en 2004, l'incidence des infections était la même dans le groupe placebo aux semaines 24 et 48 (5). Un patient sous rituximab est décédé de pneumonie. L'extension à deux ans montre des résultats similaires en terme d'infections et d'infestions sévères dans les groupes rituximab et placebo (41).

Lors de l'étude DANCER, il est décrit respectivement 81 et 85% d'évènements indésirables dans les groupes rituximab à la dose de 500 mg deux fois et 1gr deux fois, alors que 70% sont observés dans le groupe placebo. 18% des effets indésirables sont sévères dans chaque bras de l'étude. Le taux d'infection observé avec l'association RTX-MTX était légèrement supérieur à celui du groupe MTX seul (40% vs 34%). Aucun cas de réactivation de tuberculose latente n'a été observé (8). On notait 4,7 infections sévères pour 100 patients-années contre 3,2 pour le bras placebo.

Dans l'étude REFLEX, le taux d'infections pour 100 PA n'était pas supérieur dans le groupe rituximab (138,2) que dans le groupe placebo (154,6). Par contre, le taux d'infections sévères était de 5,2 pour 100 PA dans le bras rituximab contre 3,7 pour le bras placebo (7). Ce taux d'infections sévères est assez proche de celui observé avec les autres biothérapies.

Quelques infections opportunistes ont été rapportées telles que la pneumocystose (48), ainsi que de rares cas de réactivation d'une hépatite B (49). Des observations de leucoencéphalite multifocale progressive liée au virus JC 40 sont décrites chez des patients soit lupiques, soit atteint de vascularite sous rituximab (50, 51), soit après chimiothérapie pour traitement d'un cancer (78). Un cas isolé de tuberculose miliaire a été rapporté chez un patient sous rituximab associé à un anti-TNF, l'adalimumab, et à du léflunomide. Aucun cas de tuberculose n'a été décrit lors des essais cliniques dans la PR.

Des neutropénies sont décrites chez 10% des patients.

Il n'y avait pas de description de variation de taux d'Ig ou d'augmentation des infections chez les patients traités par rituximab pour un lymphome (6). Par contre, une baisse des Ig restant dans la normale basse est observée chez les patients ayant une PR (22). Il a été suggéré que la baisse du taux d'Ig puisse augmenter le risque d'infection ; le taux de patients ayant des valeurs de gammaglobulines totales G et M inférieures à la norme se majore avec les retraitements (52).

Le risque de développer une tumeur maligne ne semble pas accru dans la limite des données ; les patients aux antécédents cardiaques doivent être suivis étroitement. Les contre-indications du résumé des caractéristiques du produit sont l'allergie au rituximab ou à une protéine murine, une infection sévère active et une insuffisance cardiaque sévère (NYHA IV).

2.6 UTILISATION DU RITUXIMAB

Un bilan pré-thérapeutique est à réaliser avant la mise sous traitement comme pour toute biothérapie. En effet, il est conseillé de réaliser en systématique un hémogramme, une électrophorèse des protéines sériques, un dépistage du virus des hépatites, s'enquérir du statut vaccinal du patient, réaliser des vaccinations contre le pneumocoque et la grippe (53), réaliser une intradermo réaction à la tuberculine, doser le taux d'immunoglobulines ainsi que de réaliser une radiographie pulmonaire et un ECG. Il est conseillé de faire un typage lymphocytaire et une sérologie VIH. Attention lorsque les Ig G sont en dessous de la norme, s'il y a une lymphopénie T et/ou B, une neutopénie en dessous de 1500/mm³, une hépatite.

Selon l'intitulé de l'autorisation de mise sur le marché, il est préconisé d'utiliser le rituximab en association au méthotrexate. L'utilisation en monothérapie semble moins efficace (5).

Le traitement commence d'abord par une prémédication par 1 gr de paracétamol, une ampoule d'anti-histaminique 30 à 60 minutes avant la perfusion de rituximab puis d'une perfusion de 100 mg de méthylprednisolone 30 minutes avant le rituximab. Le rituximab est alors perfusé à la dose d'1gr en intra veineux lent pendant 4 heures avec une surveillance régulière de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et de la température. Cette perfusion est répétée à 14 jours d'intervalle, soit au total 2 grammes de rituximab. Un schéma « allégé » comporte deux perfusions de 500 mg à 14 jours d'intervalle.

En ce qui concerne la surveillance du traitement du rituximab, le CRI (Club Rhumatisme et Inflammation) (www.cri-net.org) recommande d'effectuer régulièrement (au moins de façon trimestrielle) les examens biologiques suivants : numération formule sanguine, dosage pondéral des Ig, dosage des anticorps anti chimériques anti rituximab avant et après le traitement pour surveiller la tolérance du traitement. L'apparition des HACA est de l'ordre de 10% mais leur impact sur l'efficacité et la tolérance lors des retraitements reste inconnu.

A noter qu'un flacon de 500 mg de rituximab coûte 1410 euros.

L'efficacité du traitement peut apparaître dès la 16ème semaine avec une diminution significative du DAS 28 d'au moins 1,2. L'efficacité du retraitement est comparable voire supérieur à celle observée à la cure précédente.

La question du retraitement systématique ou à la demande est controversée ; en effet, le retraitement était fait selon le DAS 28, s'il y a une aggravation du DAS supérieur ou égal à 0,6 ou un DAS supérieur à 3,2. Les intercures peuvent aller de six mois à plus de deux ans. La tendance actuelle serait davantage de retraiter systématiquement à six mois quelquesoit la valeur du DAS 28. La meilleure stratégie n'est pas connue et fait l'objet d'études.

En cas de changement de biothérapie, il est recommandé d'attendre au moins 16 semaines après la dernière perfusion de rituximab pour un anti-TNF et 24 semaines pour une autre biothérapie telle que l'abatacept.

2.7 PLACE DU RITUXIMAB

Une PR active entraîne des destructions articulaires et un handicap fonctionnel ; les stratégies thérapeutiques ont évolué ces dernières années. L'objectif actuel est la rémission clinique et l'arrêt de la progression radiologique et non plus seulement l'amélioration clinique et le ralentissement de progression radiologique.

Selon l'AMM, le rituximab est indiqué dans les PR actives, sévères, en association au méthotrexate en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements de fond dont au moins un anti-TNF. Il peut être indiqué dans les PR actives avec contre-indication aux anti-TNF (lymphome) et réponse inadéquate même au méthotrexate (53).

Des recommandations HAS (has-sante.fr) (54) encadrent le traitement de la PR. En première intention, après le diagnostic de PR sans signe de gravité, il est recommandé de prescrire du méthotrexate à la dose de 10 mg par semaine en l'absence de contre-indication, en l'associant à des folates et en augmentant la dose toutes les 4 à 8 semaines jusqu'à la dose de 25 mg par semaine selon le DAS 28. Si la PR est sévère d'emblée, c'est-à-dire avec une progression radiologique rapide ou un DAS 28 supérieur à 5,1, il est recommandé de commencer sans attendre un anti-TNF alpha en association au méthotrexate. Si le méthotrexate est contre indiqué, la sulfasalazine à la dose de 3gr par jour ou le léflunomide 20 mg par jour doivent être essayés ; si le méthotrexate per os est mal toléré, il doit être essayé en voie sous cutanée ou intra musculaire.

En cas d'inefficacité ou d'intolérance à un traitement de fond par DMARDs, un anti-TNF alpha peut être prescrit en monothérapie. La prescription d'une deuxième biothérapie va dépendre des causes de l'arrêt de la première ; dès ce moment-là, le rituximab peut être prescrit au même titre que les autres biothérapies selon l'activité de la PR, les antécédents et désirs du patient. A noter qu'aux anti-TNF et anti CD 20, s'ajoutent plus récemment le tocilizumab (anticorps anti récepteur de l'IL-6) et l'abatacept (Ig CTLA 4) venant compléter la palette thérapeutique de la PR.

Depuis que l'efficacité du rituximab a été démontrée, d'autres anti-CD 20 sont en développement.

3 EVALUATION DU RITUXIMAB EN LIMOUSIN

Le but de ce travail est d'abord de nous confronter à l'utilisation du rituximab et à ses résultats dans la vie réelle. En effet, avec l'encadrement par les textes officiels, l'activité du Limousin est-elle superposable aux bonnes pratiques ? Quel est le taux de maintien du rituximab à deux ans ? Cette étude rétrospective descriptive nous permettra également de nous rendre compte de l'efficacité, la tolérance du rituximab dans différentes situations concrètes différant pour certaines des données des essais thérapeutiques d'usage. Cette étude nous permet de faire un « état des lieux » de l'utilisation du rituximab depuis 5 ans d'utilisation.

3.1 PATIENTS ET METHODES

3.1.1 Schéma d'étude

Ce travail est donc une étude rétrospective, descriptive, concernant les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par rituximab dès sa mise sur le marché, c'est-à-dire septembre 2005, jusqu'à juin 2010, date de fin d'enregistrement des patients pour cette étude.

3.1.2 Patients

Cette étude devait inclure tous les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par rituximab dans toute la région du Limousin regroupant donc les trois départements de la Haute-Vienne, la Creuse et la Corrèze.

Toutes les polyarthrites rhumatoïde ont été prises en compte, qu'elles soient avec facteurs rhumatoïdes ou anticorps anti-CCP positifs ou négatifs, érosives ou non, anciennes ou de découverte récente, modérément actives ou très actives.

La liste des patients sélectionnés a pu être complète grâce à plusieurs aides. La première et essentielle est le registre du CTRL (Comité Thérapeutique Régional du Limousin) par lequel sont censées passer toutes les demandes de biothérapie faites par les rhumatologues limousins pour leur patients atteints non seulement de PR, mais également tout autre rhumatisme inflammatoire nécessitant une biothérapie.

Malheureusement, ces demandes ne sont pas toujours réalisées, il a donc fallu contacter chaque rhumatologue limousin pour compléter cette liste et accéder aux données concernant ces patients. Enfin, nous avons pu vérifier également cette liste par le registre AIR PR mis en place par le CRI (Club Rhumatisme et Inflammation) ; en effet, ce registre français est une étude multicentrique nationale en cours, concernant les patients traités par rituximab depuis 2005 et pour une durée de cinq ans. Limoges faisant partie des centres éligibles pour ce registre, une liste de patients atteints de PR était disponible dans le service.

3.1.3 Données recueillies

Chaque donnée était recueillie par lecture du dossier médical du patient (lettres de consultation et d'hospitalisation).

Il a alors été consigné :

- les données démographiques : âge, sexe
- la date de diagnostic de la PR et son ancienneté, la positivité ou non des facteurs rhumatoïdes et anti-CCP avant le traitement par rituximab, la présence de nodules
- la prescription antérieure ou non de traitements de fond classiques et leur nombre
- la présence ou non de traitement par anti-TNF, leur nombre, leur nom dans l'ordre d'utilisation, la durée pendant laquelle ils sont gardés et la cause de l'arrêt
- la présence ou non de contre-indication aux anti-TNF et lesquelles
- les antécédents de vascularite, lymphome, cancer, amylose
- la positivité ou non de l'IDR et le traitement ou non par rifinah®
- la tolérance immédiate et différée de la perfusion
- la date de première cure par rituximab avec le DAS 28 VS à ce moment-là, la VS, CRP, le traitement de fond associé, la présence ou non de corticoïdes et leur dose initiale, le taux d'Ig A, G, M, le taux de globules blancs
- à chaque nouvelle cure, figurait la date et la durée de l'intercure avec les mêmes données qu'à la première cure.

3.1.4 Procédure

La procédure était toujours la même. A chaque hospitalisation, le patient est interrogé sur l'évaluation globale de la maladie, le nombre d'articulations douloureuses et gonflées, des éventuels effets indésirables en intercure, la présence d'infections en intercure, le DAS 28 VS était alors calculé. Un bilan biologique comportant une numération formule sanguine, un ionogramme, une VS et une CRP, un bilan hépatique et un examen cyto bactériologique des urines était réalisé avant chaque cure. La demande de dosage des immunoglobulines était inconstante.

Chaque traitement commençait par une administration intra veineuse d'1 gramme de paracétamol, une ampoule d'anti-histaminique, 120 mg de méthylprednisolone puis 1 gramme de rituximab. Cette perfusion était faite lentement sur une durée approximative de 5 heures avec contrôle régulier du pouls, tension, fréquence cardiaque et température. Une cure comportait deux perfusions de ce type à 15 jours d'intervalle.

Une visite de contrôle devait être faite à 3 ou 4 mois du traitement par rituximab pour évaluer l'efficacité, la tolérance et la prévision ou non d'une nouvelle cure.

Les réactions immédiates à la perfusion étaient répertoriées avec l'arrêt ou non du traitement par rituximab qu'elles engendraient.

3.2 ANALYSE

3.2.1 Objectif principal : taux de maintien à deux ans

Ce fut l'objectif principal de notre travail : le taux de maintien à deux ans du rituximab chez les patients atteints de PR. Etant donné la contrainte du taux de maintien à 2 ans, seuls les patients ayant débuté leur traitement avant juin 2008 ont pu être pris en compte. Sur les 79 dossiers étudiés pour ce travail, seulement 55 dossiers ont pu être sujets à étude pour cet objectif ; en effet, les 24 autres dossiers ont commencé le traitement après juin 2008 et nous n'avions donc pas deux ans de recul pour le maintien thérapeutique.

Pour les 55 dossiers analysés, on a donc regardé combien de patients était encore sous rituximab au bout de deux ans de traitement sans se soucier du nombre de cure par année, les patients en attente de traitement sont comptés dans l'analyse même si cette attente est de plus de 12 mois.

3.2.2 Objectifs secondaires

L'efficacité était appréciée par le calcul du DAS 28 VS 4 voies (calcul à partir du nombre d'articulations douloureuses, gonflées, VS et évaluation globale de la maladie par le patient). A noter que les articulations des pieds ne sont pas concernées par ce calcul. La rémission est considérée pour un DAS 28 inférieur à 2,6 ; la PR est peu active pour un DAS 28 inférieur ou égal à 3,2, active entre 3,2 et 5,1 et très active au-dessus de 5,1. La réponse EULAR (European League Against Rheumatism) permet de classer l'efficacité d'un traitement. Elle est bonne si la baisse du DAS 28 par rapport au DAS 28 initial, soit le delta DAS, est supérieur à 1,2, elle est modérée si le delta DAS est entre 0,6 et 1,2 et mauvaise s'il est inférieur à 0,6.(schéma 8)

DAS final	Amélioration (différence DAS 28 final et initial)		
	>1,2	>0,6 et < 1,2	≤ 0,6
≤ 3,2	Bonne réponse	Réponse modérée	Non réponse
>3,2 et ≤5,1	Réponse modérée	Réponse modérée	Non réponse
>5,1	Réponse modérée	Non réponse	Non réponse

Schéma 8 : Critères de réponse EULAR

Selon les recommandations, le retraitement par rituximab ne peut se faire qu'au bout de 24 semaines et doit être fait si la PR est toujours active (DAS 28 > 3,2) ou si survient une rechute définie par une aggravation du DAS 28 supérieure à 0,6 par rapport au DAS 28 précédent.

L'évolution de la VS et de la CRP permettait également d'apprécier la réponse au traitement.

L'efficacité a également été évaluée par l'évolution de la dose de corticoïdes voire l'arrêt des corticoïdes.

Le fait d'avoir une PR facteurs rhumatoïdes positifs ou non, naïve de méthotrexate ou non et traitée antérieurement par un ou plusieurs anti-TNF ou non avant le rituximab était évalués dans la réponse thérapeutique.

La tolérance immédiate du traitement était recueillie avec surtout à ce stade des réactions allergiques. Les effets indésirables plus à distance étaient également colligés qu'ils soient d'origine infectieuse, sévères ou non, la survenue de cancers, d'hémopathies, de décès avec une description qualitative et quantitative.

La tolérance du traitement était également évaluée par la mesure du taux de globules blancs à chaque cure ainsi que par la mesure du taux d'immunoglobulines G, A, M, quand il était précisé.

3.3 ANALYSE STATISTIQUE

3.3.1 Analyse descriptive

Pour les variables continues, tel l'âge, les moyennes, médianes, écart-types, minimums, maximums premiers et troisièmes quartiles ont été présentés.

Pour les variables qualitatives, tel le sexe, l'effectif et le pourcentage ont été exprimés avec une décimale.

3.3.2 Analyse comparative

Pour comparer les sous-groupes en fonction des variables quantitatives, un test de student a été réalisé lorsque la normalité n'était pas rejetée (test de Shapiro-Wilk), sinon le test de Mann Whitney a été préféré.

Pour comparer les sous-groupes en fonction des variables qualitatives, un test de Chi² de Pearson a été réalisé ou un test exact de Fisher si les effectifs théoriques étaient faibles.

Le degré de significativité retenu pour le risque global de première espèce α a été fixé à 5 % en situation bilatérale.

L'analyse statistique a été élaborée à l'aide du logiciel SAS, version 9.1.3, délivré par SAS Institute, Cary, Etats-Unis et EXCEL.

3.4 RESULTATS

3.4.1 Caractéristiques initiales de la population

Cette étude est une étude rétrospective, descriptive de patients traités dans la « vraie vie ». Il en découle donc des données manquantes dans les dossiers des patients sous rituximab. Les résultats sont présentés en fonction des données disponibles et analysables.

79 patients étaient traités ou avaient été traités par rituximab à la date du 15 juin 2010, impliquant le CHRU de Limoges, le CH de Brive, la Clinique Chénieux à Limoges, la Clinique du Colombier à Limoges. Tous les patients étaient réfractaires à au moins un traitement de fond conventionnel.

Parmi ces 79 patients, 25,6% étaient des hommes et 74,4% des femmes ; l'âge moyen était de 64 ans (+/- 11 ans) et l'ancienneté moyenne de la PR était de 16,8 ans +/- 8 mois. 88,3% des patients n'avaient pas de nodules rhumatoïdes, 11,7% en avaient. 47,2% étaient séropositifs pour les anticorps anti-CCP et 45,3% pour le facteur rhumatoïde. Le nombre moyen d'articulations douloureuses était de 11,5 +/- 6,4.

Le nombre moyen de traitements de fond conventionnels était de 3,6 +/- 1,5, seulement un n'en avait pas eu et 66 patients (84,6%) avaient été traités par au moins un anti-TNF. Très peu de patients (n=12 patients, 15,6%) étaient naïfs d'anti-TNF. Le nombre moyen d'anti-TNF avant rituximab était de 1,7 dans la population, la médiane de 2 (extrêmes de 0 et 3).

Tableau 1 : nombre d'anti-TNF pris avant rituximab.

Nombre d'anti-TNF	Nombre de patients
0	12 (15,6%)
1	17 (22,1%)
2	30 (38,9%)
3	18 (23,4%)

Le premier anti-TNF était dans 59% des cas l'éтанercept, 24% l'infliximab et 16% l'adalimumab avec une durée moyenne de traitement entre le premier et le deuxième anti-TNF de 19,8 +/- 22,7 mois. Le deuxième anti-TNF était dans 61,2% des cas l'adalimumab, 22,4% l'éтанercept, 14,3% l'infliximab. Dans 2% des cas, l'abatacept était la deuxième biothérapie après un anti-TNF. La durée moyenne de traitement entre le deuxième et le troisième anti-TNF de 12,2 +/- 15,5 mois. Le troisième anti-TNF était dans 61% des cas l'infliximab, 22% l'adalimumab, 11% l'éтанercept. Dans 5% des cas, la troisième biothérapie était l'abatacept.

26 patients sur 79 avaient au départ ou ont acquis au cours du traitement par anti-TNF une contre-indication aux anti-TNF. Le tableau 2 détaille ces contre-indications relatives ou absolues.

Tableau 2 : Contre-indications aux anti-TNF.

TYPE DE CONTRE INDICATIONS	NOMBRE DE PATIENTS (%)
Néoplasie	6
Risque d'infection	6
Vascularite	1
Hémopathie	8
Neutropénie	1
Thrombophlébite	1
Adénomégalies	2
Insuffisance cardiaque	1

10 patients avaient une IDR positive avant mise sous biothérapie et seulement 8 ont été traités par Rifinah®.

Seuls 29 patients (39%) avaient un traitement de fond par méthotrexate associé au rituximab, un seul avait du léflunomide 20 mg (1%) et 49 patients (60%) n'avaient donc aucun traitement de fond associé. La dose de méthotrexate était de 10 mg/semaine dans 14% des cas, 16,5 % des cas avaient entre 10 et 17,5 mg de méthotrexate et 6,41% avaient entre 5 et 10 mg de méthotrexate.

La valeur moyenne initiale du DAS 28 VS était de 5,4 +/-1,4, calculée sur 78 patients avant traitement.

Les valeurs biologiques à l'inclusion sont dans le tableau 3.

Tableau 3 : Paramètres biologiques avant traitement par rituximab.

VARIABLES (unité)	Nbre de patients avec données disponibles	MOYENNE (écart type)
Globules Blancs (/l)	77	8300 (2750)
Ig A (g/l)	44	2,7 (1,5)
Ig G (g/l)	44	11,4 (5,5)
Ig M (g/l)	44	1,3 (0,9)
VS (mm)	77	36,6 (29,7)
CRP (mg/l)	77	32,2 (37,5)

70,5% des patients avaient des corticoïdes à l'inclusion ; 20,5% des patients avaient 10 mg/jour de corticoïdes, 20,5% des patients avaient entre 1 et 10 mg/jour de corticoïdes et 29,5% avaient entre 10 et 40 mg/ jour.

En ce qui concerne le mode de traitement par rituximab, tous les patients ont bénéficié du schéma de traitement classique (2 fois 1 gr de rituximab).

3.4.2 Analyses après la première cure de rituximab

16 patients (20,5%) ont arrêté le rituximab après la première cure ; 3 patients ont eu une réaction allergique immédiate, 10 patients ont arrêté le traitement pour cause d'inefficacité à 6 mois, un patient a arrêté le traitement suite à un ulcère perforé de cornée, un patient est décédé à 36 mois de la première cure de rituximab d'une insuffisance respiratoire aigüe chez un patient suivi pour insuffisance respiratoire chronique.

A noter que 10 patients n'ont à ce jour eu qu'une seule cure de rituximab, soit parce qu'ils n'ont commencé le traitement que très récemment, soit parce qu'ils n'ont pas encore été évalués comme nécessitant une deuxième cure. Ainsi, 6 d'entre eux sont à plus de 7 mois d'évolution depuis la première cure.

De par ces premières observations, il est à noter que les habitudes de prescription des rhumatologues limousins concernant les (re)traitements par rituximab se font la plupart du temps à la demande en fonction de l'évaluation globale de la maladie. Le chiffre du DAS 28 VS ou ses variations semblent peu pris en compte telles que le voudraient les recommandations.

Pour les patients sous rituximab naïfs d'anti-TNF, 8 soit 15,7% contre 41 soit 84,3% avec antécédents d'anti-TNF, ont pu être étudiés afin de voir si l'efficacité selon la réponse EULAR différait entre ces deux groupes. Dans le groupe naïf d'anti-TNF, aucun patient n'a de bonne réponse EULAR contre 4 (7,8%) dans l'autre groupe, 4 (7,8%) patients ont une réponse modérée contre 9 (17,6%) et 4 (7,8%) ne répondent pas contre 30 (58,8%) dans le groupe avec antécédents d'anti-TNF. Le test de Fisher ne trouve pas de différence significative entre les deux groupes avec $p=0,27$; en groupant réponse bonne et modérée le test de Fisher ne met toujours pas en évidence de différence significative avec un $p=0,41$. A noter que pour ce point de l'étude 35% des données étaient manquantes.

Concernant les 52 patients restants bénéficiant d'une deuxième cure de rituximab, on observe une baisse de la dose de corticoïdes ; en effet, 51,9% d'entre eux ont moins de 10 mg/jr de corticoïdes, 34,6% des patients ont 10 mg/jr et seulement 13,4 % ont plus de 10 mg/jr avec une dose maximale de 20 mg/jr.

Le DAS 28 est en moyenne de 5,2 +/- 1,3 avant la deuxième cure de rituximab après une intercure moyenne de 8,5 mois +/- 3,4 mois. La tolérance immédiate est bonne pour tous les patients sauf pour un seul qui a présenté une poussée hypertensive nécessitant une surveillance accrue et un ralentissement du débit de perfusion.

3.4.3 Evolution de la corticothérapie

Le tableau 4 explique l'évolution de prise des corticoïdes avant rituximab puis après chaque cure selon le nombre de patients traités.

Tableau 4 : Evolution de la prise de corticoïdes selon les cures de rituximab.

	Nombre de patients	% patients sans corticoïdes	% patients ayant < 10 mg/j de corticoïdes	% patients ayant 10 mg/j de corticoïdes	% patients ayant >10 mg/j de corticoïdes
Cure 1	78	29,5	50	20,5	29,5
Cure 2	52	23	51,9	34,6	13,46
Cure 3	37	35,1	67,6	27	5,4
Cure 4	18	55,5	83,3	16,7	0
Cure 5	10	40	100	0	0
Cure 6	4	25	75	25	0
Cure 7	2	100	100	0	0
Cure 8	1	100	100	0	0

A noter que la dose de corticoïdes à la cure 1 est la dose à l'inclusion avant toute perfusion.

On remarque, malgré la baisse d'effectif à chaque cure, une diminution importante de la dose de corticoïdes voire l'arrêt des corticoïdes au fur et à mesure des cures de rituximab, reflet d'une épargne cortisonique et traduction indirecte de l'efficacité du rituximab sur l'activité de la polyarthrite rhumatoïde.

3.4.4 Taux de maintien à deux ans

Pour calculer le taux de maintien, on ne pouvait s'intéresser qu'à une partie de notre population totale. En effet, pour les patients ayant bénéficié du traitement par rituximab après juin 2008, le délai était trop court pour calculer un taux de maintien à deux ans. Nous avons donc conservé toute la population pour la suite de notre travail mais seuls 55 patients ont été étudiés pour notre objectif principal. Ceux-ci ont donc tous commencé le traitement à partir de janvier 2005 jusqu'à juin 2008, date après laquelle le taux de maintien à deux ans n'était plus calculable.

Au bout de deux ans, 21 patients ont arrêté le traitement par rituximab dans la majorité des cas pour inefficacité (14 patients). Un seul est décédé dans un contexte de syndrome de détresse respiratoire aigüe chez un insuffisant respiratoire chronique, 3 ont été arrêté pour cause d'allergie immédiate importante, un patient a eu une perforation de cornée, deux patients ont présenté une insuffisance cardiaque majeure nécessitant l'arrêt de toute biothérapie.

Le taux de maintien du rituximab à deux ans dans le limousin dans la polyarthrite rhumatoïde est donc de 34 patients sur 55, soit 61,8%.

Nous nous sommes intéressés pour notre population étudiée au taux de maintien pour chaque anti-TNF prescrits avant rituximab afin de nous donner une idée. On s'aperçoit alors, que la durée de maintien de l'éta nercept est significativement supérieure ($p=0,01$) pour les patients ayant un maintien du rituximab à deux ans ; en effet, sur 34 patients maintenus sous rituximab à deux ans, 22 ont eu 25,4 +/- 0,3 mois d'éta nercept. La comparaison de durée pour les deux autres anti-TNF est non significative toujours selon le test de student.

3.4.5 Efficacité du rituximab

L'efficacité du traitement a été analysée par rapport au calcul du DAS 28 VS avec une répartition en faible, moyenne ou forte activité selon sa valeur. Un DAS 28 < 3,2 représentait une faible activité, entre 3,2 et 5,1 une activité moyenne et au-dessus de 5,1 une forte activité. Cet objectif a été observé pour notre population de 79 patients.

Au départ, nous avons une majorité de patients ($n=44$) en forte activité et très peu en faible activité ($n=4$) avec 29 patients avec une activité moyenne. Au fur et à

mesure des cures, on observe que l'activité tend à diminuer avec un pourcentage de patients en forte activité moins important. (Tableau 5)

A noter que nous nous sommes également intéressés à l'amélioration de la PR par le rituximab selon les critères EULAR précédemment décrits. Le taux de bonnes réponses reste faible voire disparaît complètement en avançant dans les cures. (Tableau 6)

Tableau 5 : Evolution du DAS 28 selon les cures

	Nbre patients	DAS moyen	Faible activité (%)	Activité moyenne (%)	Forte activité (%)
Cure 1	77	5,4	4 (5,2)	29 (37,6)	44 (57)
Cure 2	51	5,2	4 (7,8)	20 (39,2)	27 (53)
Cure 3	37	4,8	3 (8,1)	20 (54)	14 (37,8)
Cure 4	18	4,9	3 (16,7)	6 (33,3)	9 (50)
Cure 5	10	4,6	2 (20)	4 (40)	4 (40)
Cure 6	4	5,1	0	3 (75)	1 (25)
Cure 7	2	4,8	0	1 (50)	1 (50)
Cure 8	1	3,8	0	1 (100)	0

Tableau 6 : Evolution selon les critères EULAR

	Nbre patients	Bonne réponse (%)	Réponse modérée (%)	Non réponse (%)
Cure 2	51	4 (7,8)	13 (25,4)	34 (66,6)
Cure 3	37	2 (5,4)	10 (27)	25 (67,5)
Cure 4	18	3 (16,7)	2 (11,1)	13 (72,2)
Cure 5	10	0	4 (40)	6 (60)
Cure 6	4	0	0	4 (100)
Cure 7	2	0	1(50)	1 (50)
Cure 8	1	0	0	1 (100)

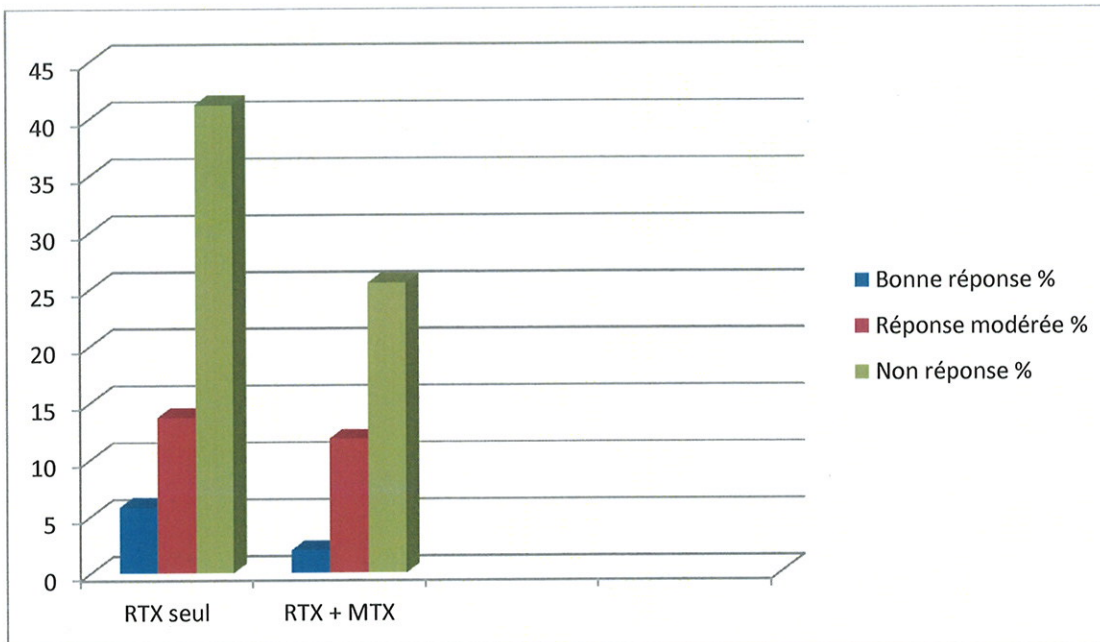
Concernant l'efficacité par l'observation du syndrome inflammatoire biologique, on s'aperçoit que l'on a toujours environ la moitié de l'effectif étudié à chaque cure qui conserve une activité inflammatoire biologique augmentée avec une VS > 20 ; CRP > 5. (Tableau 7)

Tableau 7 : Syndrôme inflammatoire biologique.

	Nbre patients	VS> 20 (%)	CRP>5 (%)
Cure 1	76	75 (98,6)	61 (80,2)
Cure 2	77	72 (93,5)	51 (67,1)
Cure 3	51	43 (84,3)	34 (66 ,6)
Cure 4	37	34 (91,9)	21 (56,7)
Cure 5	18	15 (83,3)	10 (55,5)
Cure 6	10	9 (90)	5 (50)
Cure7	4	4 (100)	2 (50)
Cure 8	2	2 (100)	1 (50)

Dans notre population de patients, et contrairement aux recommandations, nous avons des patients sans traitement par méthotrexate associé au rituximab ; nous avons donc voulu voir si la réponse au traitement était meilleure ou non avec le méthotrexate. Il nous est alors apparu une indépendance entre la réponse au traitement, selon les critères EULAR, et la prise concomittante de méthotrexate ($p=0,8$). Nous avons alors essayé de regrouper bonne réponse et réponse modérée pour voir si cela avait une influence mais le test de Fisher utilisé montre toujours une non significativité du groupe méthotrexate + rituximab versus rituximab seul ($p=0,5$). (Tableau 8)

Tableau 8 : Rituximab vs rituximab + méthotrexate



Le test de Fisher montre une indépendance entre la réponse et la présence ou non de méthotrexate avec un $p=0,8$. Même en regroupant bonne réponse et réponse modérée, le test de Fisher n'est toujours pas significatif ($p=0,5$).

Nous avons souhaité comparer deux sous-groupes de patients, les patients avec des facteurs rhumatoïdes et/ou anticorps anti-CCP positifs versus négatifs. Cette comparaison a été faite pour les données relatives à l'efficacité du traitement avant et après le premier cycle de traitement. Le test de Fisher montre une indépendance entre la réponse EULAR et la positivité des FR avec un $p=0,37$, en additionnant bonne réponse et réponse modérée, le $p=0,35$ n'est toujours pas significatif. Concernant les anticorps anti-CCP, le même test montre toujours une indépendance entre la réponse EULAR et la positivité des anticorps avec $p=0,8$ et en regroupant

les réponses bonnes et modérées $p=0,37$ demeure non significatif. (Tableau 9) Nous n'avons pas pu observer l'évolution de la positivité du FR et anti-CCP en fonction des cures de rituximab, ceux-ci n'ayant été dosés qu'au départ.

Tableau 9 : Réponse EULAR en fonction de la positivité des FR et anti-CCP.

	FR + (%)	FR- (%)	CCP + (%)	CCP - (%)
Bonne réponse	2,2	4,3	2,1	6,3
Réponse modérée	19,6	8,7	14,9	12,8
Non réponse	28,3	37	27,7	36,1

3.4.6 Tolérance

S'il est un critère important pour pouvoir maintenir un traitement, c'est bien la tolérance de celui-ci. De par son mécanisme d'action décrit en début d'exposé, il est aisé de comprendre que la surveillance numéro un se fait essentiellement par la survenue d'infections.

Parmi nos 78 patients, il est important de noter que 74 (94,8%) ont eu une bonne tolérance immédiate à la perfusion avec uniquement 4 patients ayant présenté une mauvaise tolérance immédiate à type d'hyperthermie, frissons pour l'un ; gêne respiratoire et flush pour deux autres et enfin réaction cutanée pour le dernier.

Concernant les effets secondaires à distance de la perfusion, 9 patients sur 78 ont eu des manifestations signalées dans les dossiers. Un patient a fait un œdème aigu du poumon, un a développé un herpès récurrent, un a présenté un asthme, un autre une bronchite, un a eu une perforation de cornée et un a fait un sepsis grave nécessitant un arrêt définitif du traitement.

Dans les événements graves, un patient est décédé d'une insuffisance respiratoire aigüe, un patient a présenté une insuffisance cardiaque majeure.

Il est vrai que notre échantillon de patients est limité mais nous pouvons observer que le nombre d'évènements infectieux est faible et demeure surtout dans la majorité des cas sans gravité.

La valeur des Immunoglobulines n'étaient présentes que chez un petit nombre de patients, trop faible pour mettre en évidence une tendance à la baisse ou à la hausse, et donc mettre en relief un quelconque lien avec les évènements infectieux.

Aucune grossesse n'est survenue chez nos patientes pendant la durée de l'étude. De même, aucun patient n'a fait de voyages à l'étranger nécessitant des précautions particulières.

3.4.7 Retraitements

Sur les 79 patients mis sous rituximab, 51 patients ont bénéficié d'une deuxième cure de rituximab, 37 d'une troisième, 18 d'une quatrième, 10 d'une cinquième, 4 d'une sixième, 2 patients ont bénéficié d'une septième cure et seul un patient a eu 8 cures à l'arrêt de l'étude, à la date du 15 juin 2010.

Le délai moyen entre les deux premiers cycles était de 8,6+/- 3,4 mois avec des extrêmes de 5 et 21 mois. Pour les cycles suivants, l'intercure tend à augmenter aux alentours de 10 mois +/- 4,4 mois.

3.5 DISCUSSION

Ce travail sur le rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde en Limousin a pour but de confronter notre pratique quotidienne, c'est-à-dire la vraie vie, aux données des essais thérapeutiques et surtout de nous rendre mieux compte de l'utilisation de ce produit unique en son genre dans la PR dans une population non sélectionnée.

Le profil de nos patients est semblable à celui des autres études observationnelles. (7) Il s'agit de PR anciennes, actives et sévères, dont la majorité a eu deux anti-TNF avant rituximab (82).

Notre objectif principal, le taux de maintien du rituximab à deux ans, qui est de 61,8%, est à notre connaissance unique. Nous avons pu le calculer dans l'étude de Van Vollenhoven et Emery grâce aux données fournies, celui-ci est de 33% à deux ans, 28% à 3 ans, 12% à 4 ans et 4% à 5 ans, ce qui reste bien inférieur au nôtre (69). La littérature concernant le rituximab ne fait pas part de cette donnée. Dans notre étude, nous avons pu voir que le taux de maintien du rituximab à deux ans est élevé, mais les patients avaient un taux de maintien d'un anti-TNF, à savoir l'étanercept, encore supérieur. Dans une étude finlandaise, rétrospective de 2005 à 2008, portant sur 81 patients dans 5 cliniques différentes, l'ancienneté des PR était de 14 ans, avec un nombre moyen de DMARDs et biothérapies avant rituximab de 7, le taux de maintien à 9 mois était de 48% (83), ce qui est bien inférieur à nos résultats à deux ans. Dans l'étude de Brocq (87), le taux de maintien thérapeutique des trois anti-TNF est évalué sur une période de six ans chez 442 patients dans tous les rhumatismes inflammatoires confondus (PR, spondylarthropathies), pour les PR, le taux de maintien à deux ans de l'étanercept est de 68%, de l'adalimumab 66% et de l'infliximab 46%. Si l'on compare à nos résultats, l'étanercept et l'adalimumab sont supérieurs mais la taille de l'échantillon de notre étude est bien inférieure (304 vs 55).

En ce qui concerne l'efficacité du traitement, nous pensons que celle-ci a été sous-évaluée car le relevé du DAS 28 a été fait avant chaque perfusion et donc au moment où le patient était de nouveau en poussée. Les visites en intercures ne précisaient pas à chaque fois le DAS 28 ou les valeurs permettant de le calculer, nous empêchant d'avoir une évaluation objective au maximum de l'effet du traitement. Les résultats d'efficacité dans les études contrôlées sont donc meilleurs. Il est décrit dans les études et dans les recommandations du CRI que s'il y a une

absence de réponse après la première cure, il n'y a pas d'indication à retraiter, ce que rapporte également l'équipe de Thurlings et al. (84). En cas d'efficacité, un retraitement doit être fait lorsque le DAS 28 augmente de 0,6 et dans tous les cas pas avant un délai de 24 semaines. La question du re-traitement est épineuse, et si nous avons vu que dans notre expérience, celui-ci se fait davantage sur des arguments cliniques, il a été montré que celui-ci était optimum dans un délai de 6 à 12 mois dans un souci de « DAS-driven tight control » de la maladie (68), 6 mois pour les faibles répondeurs, 12 mois pour les bons répondeurs (85). En observant des données de plusieurs études (MIRROR, SERENE, DANCER, et une étude de phase IIb), Emery et al. mettaient en exergue une meilleure réponse de 12,1% dans le groupe traité systématiquement à 6 mois versus 5,1% dans le groupe traité à la demande sans différence de tolérance. De plus, Keystone et al. montrent que la répétition des cures améliorent la réponse clinique mais pas le taux d'effets secondaires malgré une augmentation du nombre de patients ayant une baisse des Ig G et M au fur et à mesure des cures (56). Une équipe a fait l'expérience de retraiter précocément (4 mois) des patients non répondeurs à une première cure de rituximab, ceux-ci parviendraient à récupérer un nombre significatif de patients qui deviendraient répondeurs au traitement (86).

Le libellé d'AMM du rituximab en France stipule que « le rituximab en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de la PR active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond dont au moins un anti-TNF », hors, dans notre étude, 15,4% des patients sont naïfs d'anti-TNF en raison de contre-indications infectieuses ou néoplasiques. Cette possibilité d'utilisation du rituximab dans les PR actives, naïves d'anti-TNF est reprise dans la conférence de consensus : « indication : possiblement dans les PR avec contre-indications aux anti-TNF, particulièrement en cas de lymphome, et réponse inadéquate aux DMARDs » (53). Nos résultats ne montrent pas de différence significative de la réponse EULAR entre les groupes naïfs ou pas d'anti-TNF mais nos échantillons de patients sont minimes et les données manquantes importantes. A la deuxième cure, 15,7% (n=8) des patients sont naïfs d'anti-TNF avec 8% de réponse au traitement. Dans l'étude de Cochin (55), portant sur 50 patients, 70% des 20 patients naïfs d'anti-TNF sont répondeurs EULAR, sans qu'il y ait de différence statistiquement significative entre les 2 groupes naïfs ou pas d'anti-TNF pour la réponse EULAR. Dans le travail (56)

reposant sur l'analyse des phases d'extension en ouvert des études de phase IIa (5), IIb (8), III (7), 74% des patients naïfs d'anti-TNF sont répondeurs EULAR. Les résultats relatifs à l'efficacité du rituximab obtenus pour les patients ayant déjà reçu des anti-TNF sont similaires à ceux obtenus pour les patients naïfs d'anti-TNF.

La faible efficacité retrouvée dans notre étude pourrait être liée à une grosse proportion de patients sans méthotrexate (n=49,61%). Cependant, l'efficacité semble comparable à celle obtenue par l'association avec une absence de significativité de réponse EULAR. Cette efficacité du rituximab en monothérapie a déjà été démontrée dans d'autres études (57). Par ailleurs, dans un des quatre bras de l'étude d'Edwards (5), le rituximab est utilisé en monothérapie. Les résultats en terme d'efficacité sont inférieurs aux deux groupes traitements combinés mais supérieurs au placebo. La variation du DAS 28 est en moyenne de -2,2 dans le groupe monothérapie versus -2,6 dans les groupes traitements combinés. Dans le groupe placebo, elle est de -1,3. Il n'y a pas eu d'analyse en sous-groupes pour déterminer si la différence entre le groupe rituximab seul et les groupes traitements combinés est significative. Dans l'étude d'Owczarczyk et al., il n'y a pas de différence de DAS 28 à 24 semaines entre les groupes rituximab seul versus méthotrexate+ rituximab (58).

En dehors de l'association au méthotrexate, nous avons un seul patient sous léflunomide associé au rituximab avec la même efficacité et tolérance que les autres patients. Une étude sur l'alternative du méthotrexate par du léflunomide en association au rituximab, dans le cas où le méthotrexate n'est pas toléré, montre une efficacité similaire pour les deux produits (59).

50% des patients ont des FR positifs, et 49% ont des anticorps anti-CCP positifs dans notre travail. Il n'y a pas de différence significative en terme d'efficacité et de réponse EULAR selon la positivité ou non des FR ou des anticorps anti-CCP. Dans l'étude REFLEX, 54% des patients FR positifs et 41% des patients FR négatifs ont une réponse ACR 20, sans différence significative entre les 2 groupes (p=0,9). Nos résultats rejoignent ceux des études déjà publiées, observationnelles ou contrôlées, pour montrer que le rituximab est efficace FR et anti-CCP positifs ou non. Les FR et anti-CCP baissent chez la plupart des patients après un traitement par rituximab (24). Plusieurs études ne retrouvent pas de lien entre la diminution des taux de FR et la réponse clinique (60, 24, 61). Par contre, une équipe a montré que la ré-

ascension d'un des anticorps était corrélé à la rechute (22). Une autre série de 15 malades montre une diminution des anti-CCP chez les patients répondeurs (62). Le taux de réponse paraît davantage corrélé à la déplétion en CD 22 et BAFF (63).

L'efficacité du rituximab en terme d'épargne cortisonique est probante dans notre travail. 50% des patients ont, au début du traitement par rituximab, une dose supérieure ou égale à 10 mg/jr ; à la troisième cure, seuls 5,4% des patients ont plus de 10 mg/jr de corticoïdes et 35,1% n'ont plus du tout de corticoïdes.

Dans notre étude que les patients avaient eu, dans la majorité des cas, deux anti-TNF avant traitement par rituximab. La place du rituximab dans l'arsenal thérapeutique des biothérapies est une question importante. L'étude de Finckh, s'est intéressée à la réponse au rituximab selon les motifs de switch pour le rituximab. Il montre alors une meilleure réponse du rituximab dans les cas où un anti-TNF a été arrêté pour inefficacité primaire même si le switch pour une forme différente d'anti-TNF paraît efficace dans une moindre mesure. Dans les cas où l'arrêt était dû à des effets secondaires ou à un échappement, la réponse était équivalente pour le rituximab ou un autre anti-TNF. A noter que l'efficacité du rituximab est similaire après un ou plusieurs anti-TNF arrêtés pour inefficacité (57).

En deuxième ligne de biothérapie, quelle est alors la place pour le rituximab par rapport aux anti-TNF ? Après échec de l'éta nercept, une étude a évalué le rituximab versus un autre anti-TNF associé au méthotrexate. La réponse ACR 20 est meilleure pour le rituximab devant l'infliximab puis l'adalimumab, de même que le taux de non répondeurs. Concernant la réponse ACR 50 l'infliximab est meilleur, suivi de l'adalimumab. La réponse ACR 70 est, elle, meilleure pour l'adalimumab devant l'infliximab. En terme de coût, le traitement par rituximab revient moins cher que les deux autres anti-TNF (11390€ vs 15652 et 25028€ pour l'infliximab et l'adalimumab). (64)

Concernant les alternatives thérapeutiques en cas de non réponse au rituximab ou d'intolérance à celui-ci, les patients ont le plus souvent reçu de l'abatacept. Dans la littérature, il a été montré que le passage du rituximab pouvait se faire aussi bien vers les anti-TNF que l'abatacept sans augmentation du risque infectieux (65).

Notre étude, de par son profil, n'a pu observer le bénéfice structural radiologique. Il a pourtant bien été démontré un maintien de l'inhibition des dommages structuraux à deux ans chez les patients sous rituximab associé au méthotrexate (66). De plus, grâce à l'avènement de l'échographie en rhumatologie, et notamment dans la polyarthrite rhumatoïde, l'effet du rituximab a été observé par une réduction de l'hyperplasie synoviale mesurée à l'échographie (67).

La plupart des études traitent essentiellement de la tolérance du traitement et notamment des complications infectieuses. Dans notre travail, les évènements infectieux sont en majorité de gravité mineure à modérée. Par le mécanisme de déplétion en LB, et donc de sur-risque d'infections bactériennes, il aurait fallu s'attendre à davantage de complications graves. Nous avons regardé si les résultats optimistes de notre étude étaient dus à notre faible effectif. En fait dans plusieurs articles, à commencer par les trois études pivots où l'effectif est bien plus grand, il n'existe que peu d'évènements infectieux graves et le taux d'infections sévères reste stable avec les re-traitements (68,47). Dans la majorité des cas, les effets indésirables sont des réactions à la première perfusion à type de démangeaisons, flush, gêne respiratoire (relargage cytokinique par lyse des LB) et les infections touchent le tractus urinaire ou sont des pneumopathies bénignes (69). Ces effets indésirables et infections sont notés après la première cure mais paraissent ne pas augmenter avec les re-traitements et restent stables en pourcentage (47). Dans l'étude SUNRISE, 23% d'effets indésirables sont décrits lors du premier traitement pris par 561 patients, dont 11% nécessitent l'arrêt de la perfusion et 0,4% l'arrêt définitif du rituximab (70). Les études randomisées contrôlées observent 29% de réactions à la première perfusion et 8% à la seconde (7,8). Au total, deux réactions sérieuses ont été observées dans l'essai contrôlé REFLEX, et une réaction dans DANCER pour le sous-groupe rituximab 1gr deux fois (7,8). Leur prémédication ne comportait que des corticoïdes. Keystone et al. trouvent des valeurs similaires pour le premier cycle de traitement (56). Les données du registre allemand ne notent que 5,4% de réactions à la perfusion (71). Les données des séries de 20 à 50 patients montrent des taux de réaction à la perfusion allant de 14% pour Haraoui et al. (72) à quelques cas isolés pour les autres études (55, 61, 62, 73). Ces données publiées dans des effectifs plus importants que le nôtre confirment que nos résultats sont similaires et satisfaisants.

Dans l'étude REFLEX, il est décrit 85% de survenue d'évènements indésirables. 92,1% des effets indésirables étaient des infections. Ce taux était de 138,2 pour 100 PA à 6 mois (7). Un taux d'infections sévères de 4,7, 4,7 et 5,2 pour 100 PA a été observé respectivement dans l'étude randomisée d' Edwards et al. de 2004, dans l'étude DANCER et l'étude REFLEX (5) contre 3,7 pour 100 PA dans l'étude REFLEX pour les patients sous placebo. Keystone et al. retrouvent un taux similaire dans une étude d'extension en ouvert (56). Dans le registre AIR-PR, le taux d'infections sévères est de 6,8 pour 100 PA, identique aux anti-TNF, celui-ci semble corrélé aux insuffisants respiratoires chroniques, insuffisants cardiaques, aux PR avec atteintes extra articulaires, aux Ig G inférieures à la norme. La période critique pour faire des infections sévères semble être dans les 12 premiers mois de traitement (73).

Lors de toutes ces études randomisées, les patients ont été sélectionnés et les antécédents favorisant les infections correspondaient à des critères d'exclusion. De plus, les patients présentant des contre-indications aux anti-TNF, pouvant être des patients à risque d'infections, ont également été exclus de l'étude REFLEX ou de celle d'Edwards et al (5,7). Ces patients représentaient 40% de l'étude de Keystone et al (56). Une étude présentée à l'EULAR 2008 met en évidence 50% d'infections à 6 mois, en majorité ORL et urinaires, dans une cohorte de 50 patients dont certains présentent des contre-indications aux anti-TNF. 6% d'effets indésirables graves ont été observés (72).

Un cas de pneumopathie à pneumocystis a été rapporté chez un patient de 53 ans atteint de PR, ayant eu une seule cure de rituximab et seulement 4 mois après celle-ci. Ce patient était traité auparavant par du léflunomide seul qui a ensuite été associé au rituximab et n'avait pas eu d'anti-TNF à cause d'un antécédent de tuberculose pleurale (48).

L'augmentation du risque d'infections sévères sous rituximab, nécessitant une hospitalisation et des antibiotiques intra-veineux, n'est pourtant pas significatif par rapport au placebo avec une incidence de 2,3% pour le rituximab versus 1,5% pour le placebo avec en majorité des infections bénignes (ORL, bronchites, infections urinaires), aucun cas de tuberculose n'a été diagnostiqué (74). Dans des cas de Lymphomes, une réactivation d'hépatites B et C a été remarquée, induisant un traitement préventif chez les patients ayant des hépatites chroniques inactives

traités par rituximab. (75). Une récente étude s'est intéressée au risque d'infections sévères sous rituximab chez des patients ayant déjà fait un sepsis sévère sous anti-TNF. Tous ont eu du méthotrexate et ont reçu plusieurs cures de rituximab. Le taux d'infections sévères est alors de 20%. Tous avaient un taux d'Ig G et Ig M normal. Sachant que le risque d'infections sévères dans la population générale est de 12,8% et de 19,6% chez les patients atteints de PR sans aucun traitement, ce taux de 20% paraît donc fiable aux vues de la population sélectionnée dans l'étude (76).

Dans notre étude, l'exploitation des données concernant les Immunoglobulines ne nous a pas permis de mettre en exergue une baisse de celles-ci et une corrélation avec les infections. Une étude n'a pas montré de lien significatif entre la diminution des Immunoglobulines et la survenue d'infections sévères, mais les patients ayant une hypogammaglobulinémie avaient un taux d'infections sévères plus important (56). Genovese et al. observaient une tendance à développer plus d'infections sévères chez les patients ayant eu au moins une fois un taux d'Ig M ou d'Ig G inférieur à la norme (77). Le registre AIR-PR tend également à montrer cette relation comme le montrait également l'équipe de Sibilila en 2008. Ceux-ci parlaient également des 3 cas de LEMP, 2 chez des patients traités pour un lupus, un traité pour une vascularite (47). Un cas de LEMP était retrouvé chez une patiente de 51 ans ayant une PR associé à une maladie de Gougerot-Sjögren dans l'étude REFLEX ; mais cette patiente ayant eu du rituximab de 2003 à 2007 avec bonne tolérance, a présenté un cancer ORL traité par radio et chimiothérapie s'étant compliqué de malnutrition imposant une gastrostomie s'étant compliqué de septicémie (78). Ce cas paraît donc inhabituel et l'incidence cumulée de LEMP dans la PR est de 1/100 000 PR. Un cas de déplétion totale ($< 0,0001 \cdot 10^9$ cellule/Litre) en CD 19 et CD 20 par une seule cure de rituximab a été rapporté par une équipe italienne, celle-ci n'est pas corrélée à la rémission de la PR. En moyenne, les taux d'Ig M et Ig G diminuent au fur et à mesure des cures mais ceci ne semble pas corrélé à une augmentation du taux d'infections (69), ceci s'oppose aux résultats du registre national AIR-PR.

Concernant la survenue de néoplasie, deux patients ont présenté une néoplasie (cancer rénal, carcinome in situ du sein) découverte dans les deux cas après la cinquième cure avec un arrêt définitif du rituximab au décours. Ils avaient eu respectivement, deux et trois anti-TNF avant la mise sous rituximab. Keystone et al. rapportent dans leur étude un taux de cancer de 1,6 pour 100 PA, valeur

attendue pour une population de plus de 60 ans ayant reçu des traitements immunosuppresseurs et traités par du méthotrexate (79,80). Ils observent 2% de cancers en particulier de la peau et du poumon. Aucun lymphome n'a été rapporté (56). Dans le registre AIR-PR, ils rapportent un taux de cancers de 0,98 pour 100 PA, comparable à la population générale.

Une méta-analyse concernant l'efficacité et la tolérance du rituximab a montré que l'incidence des effets indésirables du rituximab n'était pas supérieure au placebo, que ceux-ci étaient en majorité des réactions mineures à modérées à la première perfusion ce qui rejoint notre expérience (81).

Notre étude a plusieurs limites.

Nous avons été confrontés, de par le profil de l'étude, à des données manquantes, une variabilité de relevé de données, mais également à des résultats inattendus dus au fait que le relevé des données s'est fait sur dossier a posteriori des traitements. Plusieurs médecins ont examiné les patients selon leurs propres habitudes avec des méthodes de mesure validées tels le DAS mais avec une appréciation clinique différente, notamment des synovites.

Des biais d'informations sont dus au fait que les effets indésirables non graves étaient relatés par les patients à l'interrogatoire et reposait donc sur leur mémoire. La méthode de recueil d'informations sur dossiers est également un biais important, bien que nous nous soyons déplacés à l'Hôpital de Brive, au cabinet de rhumatologie de Brive, à la Clinique Chénieux, à la Clinique du Colombier et au CHU de Limoges, nous n'avons pu exploiter que les données colligées dans les dossiers conservés avec quelquefois des perdus de vue inexplicables. Par ailleurs le rythme de suivi clinique et biologique diffère selon les praticiens avec notamment le dosage des Ig qui n'a pas été souvent réalisé.

La force de notre étude est qu'il n'y a pas de sélection de patients, ce qui permet de refléter la pratique quotidienne réelle. De plus, notre travail s'est intéressé au taux de maintien du rituximab, ce qui nous apparaît important aux vues du nombre de traitements proposés à l'heure actuelle dans la PR. Le taux de maintien paraît un argument important au moment du choix du traitement.

Nos résultats sont superposables à la littérature sur le plan de la tolérance ; le rituximab est bien toléré. L'efficacité est en dessous des données de la littérature du

fait que le DAS relevé est à chaque fois juste avant la nouvelle cure et donc alors que les patients sont en poussée articulaire.

Cette étude complète les essais randomisés et registres afin d'apporter une expérience supplémentaire du rituximab, afin d'avoir un reflet peut-être plus juste de l'utilisation du produit. Notre expérience a été incluse dans le registre national AIR-PR permettant de colliger un grand nombre de données.

CONCLUSION

Le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires, bien que non encore parfaitement compris et traité, a bénéficié ces dix dernières années d'avancées thérapeutiques considérables transformant radicalement la qualité de vie mais également la vie socioprofessionnelle et familiale des patients. L'apport incontestable des anti-TNF a permis d'ouvrir une brèche par laquelle la compréhension de l'immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde engendre des actions de plus en plus ciblées.

Par l'étude du rôle du lymphocyte B dans la physiopathologie, l'utilisation du rituximab a apporté une nouvelle option thérapeutique dans l'indication des PR sévères, actives, en échec d'au moins un anti-TNF ou étant contre indiqué à ceux-ci, en association au méthotrexate.

Notre travail portant sur 79 patients traités en Limousin, a permis de nous comparer aux différentes études, et malgré les biais inhérents à une étude rétrospective suscités, nous avons pu observer tout d'abord un taux de maintien satisfaisant à presque 62% à deux ans signifiant un maintien probant de l'efficacité avec les retraitements, avec une diminution significative de consommation de corticoïdes, traduisant une efficacité au long cours du rituximab confirmant la démonstration des grandes études pivots. La tolérance, quant à elle, apparaît bonne avec en majorité des réactions à la perfusion mineures à modérées (rôle des HACA) et de très rares effets indésirables infectieux majeurs. La baisse des Ig G paraissant prédictive d'un sur-risque d'infections dans le registre national AIR-PR n'a pas pu être retrouvée dans notre étude du fait de données manquantes trop nombreuses. Il est à noter qu'aucun cas de tuberculose n'a été déclaré comme dans les études publiées. En ce qui concerne les cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive, la plupart des cas étaient chez des patients lupiques traités par rituximab et le seul patient ayant une polyarthrite rhumatoïde était immunodéprimé suite à une chimiothérapie dans le cadre d'un cancer ORL. Evidemment, il est recommandé de surveiller l'examen neurologique des patients sous rituximab.

Les bons résultats obtenus pour les patients naïfs d'anti-TNF en raison de contre-indications permettraient de se poser la question du repositionnement du rituximab (nécessitant alors un travail prospectif, avec une force d'étude plus importante pour valider cette hypothèse) dans l'arsenal thérapeutique de la PR d'emblée après échec des traitements conventionnels. De plus, l'utilisation du rituximab sans

méthotrexate associé dans notre étude semble aussi efficace qu'avec, ce qui ouvre également des perspectives thérapeutiques malgré notre faible échantillon et le profil de l'étude.

Depuis les bons résultats du rituximab, de nouveaux anti-lymphocytes B sont en développement.

Notre travail s'ajoute aux nombreux travaux concernant le rituximab et permet de renforcer certaines données déjà connues. Le taux de maintien, lui, apporte une vision supplémentaire pour faire son choix dans l'arsenal thérapeutique du traitement de la PR.

ANNEXES

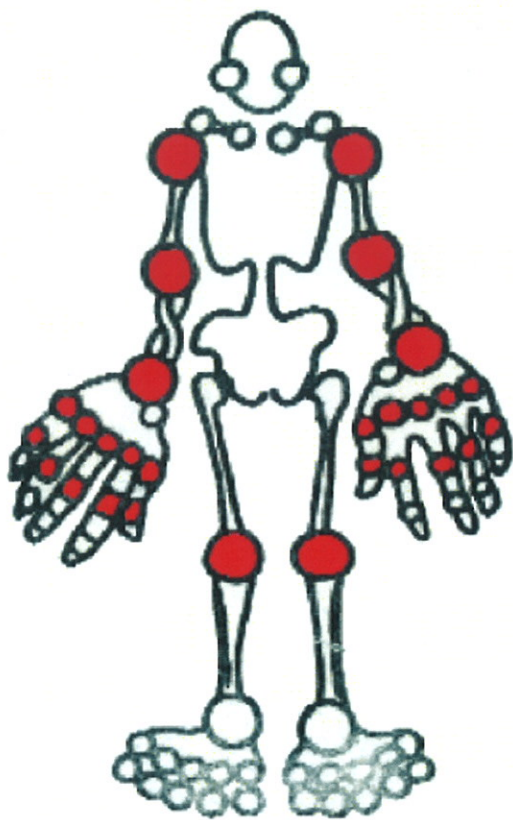


Figure 1. Représentation schématique des 28 articulations évaluées dans le DAS28

Rituximab doit être administré en perfusion intraveineuse lente. Il ne doit pas être administré en intraveineuse directe ou en bolus. Rituximab doit être administré en milieu hospitalier avec tous les moyens de réanimation immédiatement disponibles et sous étroite surveillance médicale.

1ère perfusion (J1)

Il est recommandé de prémédiquer tous les patients avec du paracétamol (1 g per os) et avec un antihistaminique (chlorhydrate de diphenhydramine 100 mg IV ou équivalent, per os ou IV) 30 à 60 minutes avant le début de la perfusion de rituximab afin de réduire le risque de réaction à la perfusion. Une perfusion intraveineuse de méthylprednisolone (100 mg) doit être administrée 30 minutes avant le début de chaque perfusion de rituximab. Rituximab doit être administré en utilisant une tubulure spécifique en commençant avec un débit de 50 mg/h (12,5 ml/h). Le débit pourra ensuite être augmenté de 50 mg/h (12,5 ml/h) toutes les 30 minutes jusqu'à un débit maximum de 400 mg/h (100ml/h), selon l'exemple donné dans le tableau ci-dessous.

Temps (min)	Débit de perfusion (mg/h)	Débit de perfusion (ml/h)	Dose administrée en 30 minutes (mg)	Dose cumulée (mg)
0-30	50	12,5	25	25
31-60	100	25	50	75
61-90	150	37,5	75	150
91-120	200	50	100	250
121-150	250	62,5	125	375
151-180	300	75	150	525
181-210	350	87,5	175	700
211-240	400	100	200	900
241-255*	400	100	200	1000

*La dose totale de 1000 mg doit être administrée en 255 min (4h15).

En cas de réaction liée à la perfusion, le débit doit être ralenti de moitié (par exemple de 100 mg/h (25ml/h) à 50 mg/h (12,5 ml/h)). Après résolution de l'événement indésirable, l'investigateur doit poursuivre pendant 30 minutes supplémentaires l'administration de la perfusion avec le débit diminué. Si ce débit est toléré, il peut être augmenté jusqu'au débit suivant dans le planning de la perfusion.

En cas de réaction modérée à sévère (fièvre, frissons, hypotension) liée à la perfusion, la perfusion doit être immédiatement interrompue et un traitement symptomatique drastique doit être administré. La perfusion ne peut reprendre que lorsque tous les symptômes ont disparu et à un débit réduit de moitié.

Si le patient tolère ce débit réduit de moitié pendant 30 minutes, le débit de perfusion peut être augmenté jusqu'au débit suivant dans le planning d'administration de la perfusion.

Après la fin de la perfusion, la voie intraveineuse doit rester en place pendant une heure, de façon à pouvoir administrer un traitement par voie intraveineuse si nécessaire. Si aucun événement indésirable ne survient pendant cette période, la voie intraveineuse peut être enlevée.

2ème perfusion (J15)

Il est recommandé de prémédiquer tous les patients avec du paracétamol (1 g per os) et avec un antihistaminique (chlorhydrate de diphenhydramine 100 mg IV ou équivalent, per os ou IV) 30 à 60 minutes avant le début de la perfusion de rituximab afin de réduire le risque de réaction à la perfusion.

Une perfusion intraveineuse de méthylprednisolone (100 mg) doit être administrée 30 minutes avant le début de chaque perfusion de rituximab.

Les patients ayant eu une réaction liée à la perfusion lors de la 1ère perfusion devront recevoir leur 2ème perfusion selon le planning d'administration initial, avec un débit de perfusion n'excédant pas la moitié du débit associé à la réaction précédente. Si ce débit réduit est bien toléré pendant 30 minutes, le débit de perfusion peut ensuite être augmenté jusqu'au débit suivant dans le planning d'administration de la perfusion.

Les patients ayant bien toléré la 1ère perfusion de rituximab pourront recevoir la 2ème perfusion selon les modalités décrites ci-dessous :

Rituximab doit être administré en utilisant une tubulure spécifique en commençant avec un débit de 100 mg/h (25ml/h). Le débit pourra ensuite être augmenté de 100 mg/h (25ml/h) toutes les 30 minutes jusqu'à un débit maximum de 400 mg/h (100 ml/h), selon l'exemple donné dans le tableau ci-dessous.

Temps (min)	Débit de perfusion (mg/h)	Débit de la perfusion (ml/h)	Dose administrée en 30 minutes (mg)	Dose cumulée (mg)
0-30	100	25	50	50
31-60	200	50	100	150
61-90	300	75	150	300
91-120	400	100	200	500
121-150	400	100	200	700
151-180	400	100	200	900
181-195	400	100	200	1000

*La dose totale de 1000 mg doit être administrée en 195 min (3h15).

En cas de réaction liée à la perfusion, le débit doit être ralenti de moitié (par exemple de 100 mg/h (25 ml/h) à 50 mg/h (12,5 ml/h)). Après résolution de l'événement indésirable, l'investigateur doit poursuivre pendant 30 minutes supplémentaires l'administration de la perfusion avec le débit diminué. Si ce débit est toléré, il peut être augmenté jusqu'au débit suivant dans le planning de la perfusion.

En cas de réaction modérée à sévère liée à la perfusion, la perfusion doit être immédiatement interrompue et un traitement symptomatique drastique doit être administré. La perfusion ne peut reprendre que lorsque tous les symptômes ont disparu et à un débit réduit de moitié.

Si le patient tolère ce débit réduit de moitié pendant 30 minutes, le débit de perfusion peut être augmenté jusqu'au débit suivant dans le planning d'administration de la perfusion.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sany J. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Conception actuelle : Paris : John Libbey Eurotext ; 2003.
2. Redlich K, Schett G, Steiner G, Hayer S, Wagner E.F, Smolen J.S, *Rheumatoid arthritis therapy after tumor necrosis factor and interleukin-1 blockade*. Arthritis Rheum 2003;48(12):3308-19.
3. Feltelius N, Forged CM, Blomqvist P, Bertilsson L, Geborek P, Jacobson LT et al., *Results from a nationwide postmarketing cohort study of patients in Sweden treated with etanercept*. Ann Rheum Dis 2005;64(2):246-52.
4. Lavie F, Miceli-Richard C, Ittah M, Sellam J, Gottenberg JC, Mariette X. *Increase of B-cell activating factor of the TNF family (BAFF) after rituximab treatment : insights into a new regulating system of BAFF production*. Ann Rheum Dis 2007;66(5):700-3.
5. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR et al., *Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis*. N Engl J Med 2004;350(25):2572-81.
6. Mc Laughing P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME et al., *Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to a four-dose treatment program*. J Clin Oncol 1998;16(8):2825-33.
7. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC et al., *Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy : Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks*. Arthritis Rheum 2006;54(9):2793-806.
8. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A et al., *The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: result of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial*. Arthritis Rheum 2006;54(5):1390-400.
9. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, Combe B, Dougados M et al., *Risk factors of severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the Autoimmunity and Rituximab (AIR) registry*. Arthritis Rheum 2010 May 6.
10. Gualde N. Immunologie : Paris :Edition Bergeret ;2000.

11. Youinou P, Jamin C, Saraux A. *B-cell : a logical target for treatment of rheumatoid arthritis*. Clin Exp Rheumatol 2007;25(2):318-28.
12. Klein u, Rajewsky K, Kuppers R. *Human immunoglobulin IgM+IgD+ peripheral blood B-cells expressing the CD27 cell surface antigen carry somatically mutated variable region genes : CD27 as a general marker for somatically mutated (memory) B-cells*. J Exp Med 1998;188(9):1679-89.
13. Saas P. *Le lymphocyte B : données immunologiques justifiant son ciblage thérapeutique*. Réflexions Rhumatologiques 2008 ;12(107) :95-100.
14. Silverman GJ, Carson DA. *Roles of B-cells in rheumatoid arthritis*. Arthritis Res Ther 2003;5 Suppl 4:S1-6.
15. Nielen NM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH et al., *Specific antibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors*. Arthritis Rheum 2004;50(2):380-6.
16. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H et al., *Antibodies against cyclic citrullinated peptid and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum 2003;48(10):2741-9.
17. Raptopoulou A, Sidiropoulos P, Katsouraki M, Boumpas DT. *Anti-citrulline antibodies in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis: evolving concept*. Crit Rev Clin Lab Sci 2007;44(4):339-63.
18. Reff ME, Carner K, Chambers KF, Chinn PC, Leonard JE, Raab R et al., *Depletion of B-cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20*. Blood 1994;83(2):435-45.
19. Breedveld F, Agarwal S, Yin M, ren S, Li NF, Shaw TM et al., *Rituximab pharmacocinetics in patients with rheumatoid arthritis : B-cell levels do not correlate with clinical response*. J Clin Pharmacol 2007;46(1):29-36.
20. Boumans MJ, Tak PP. *Rituximab treatment in rheumatoid arthritis: how does it work?* Arthritis res ther 2009;11(6):134.
21. Nakou M, Katsikas G, Sidiropoulos P, Bertias G, Papadimitraki E, Raptopoulou A, Koutala H, Papadaki HA, Kritikos H, Boumpas DT. *Rituximab therapy reduces activated B-cells in both the peripheral blood and bone marrow of patients with rheumatoid arthritis: depletion of memory B-cells correlates with clinical response*. Arthritis Res Ther. 2009;11(4):R131.

22. Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein MR, Salden M, Bodman-Smith M et al., *Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum 2003 ;48(8):2146-54.
23. Pekin TJ, Jr, Zvaifler NJ. *Hemolytic Complement in synovial fluid*. J Clin Invest 1964;43:1372-82
24. Grosjean C, de Chaisemartin L, Nicaise-Roland P, Palazzo E, Hayem G, Dieude P et al., *Prospective cohort study of rituximab effects on rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and antinuclear antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis*. In: EULAR; 2008; Paris: Ann Rheum Dis; 2008.p. THU0189.
25. Sims GP, Ettinger R, Shirota Y, Yarboro CH, Illei GG, Lipsky PE. *Identification and characterization of circulating human transitional B-cell*. Blood 2005 ;105(11) :4390-8.
26. Wehr C, Eibel H, Masilamani M, Illges H, Schlesier M, Peter HH et al., *A new CD21 low B-cell population in the peripheral blood of patients with SLE*. Clin Immunol 2004;113(2):161-71.
27. Roll P, Palanichamy A, Kneitz C, Dorner T, Tony HP. *Regeneration of B-cell subsets after transient B-cell depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid arthritis*. Arthritis rheum 2006;54(8):2377-86.
28. Leandro MJ, Cambridge G, Ehrenstein MR, Edwards JC. *Reconstitution of peripheral blood B-cells after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis*. Arthritis rheum 2006;54(2):613-20.
29. Roll P, Dorner T, Tony HP. *Anti-CD20 therapy in patients with rheumatoid arthritis : predictors of response and B-cell subset regeneration after repeated treatment*. Arthritis rheum 2008;58(6):1566-75.
30. Rouziere AS, Kneitz C, Palanichamy A, Dorner T, Tony HP. *Regeneration of the immunoglobulin heavy-chain repertoire after transient B-cell depletion with an anti-CD20 antibody*. Arthritis Res Ther 2005;7(4):R714-24.
31. Sanz I, Anolik J. *Reconstitution of the adult B-cell repertoire after treatment with rituximab*. Arthritis Res Ther 2005;7(5):175-6.
32. Gong Q, Ou Q, Ye S, Lee WP, Cornelius J, Diehl L et al., *Importance of cellular microenvironment and circulatory dynamics in B-cell immunotherapy*. J Immunol 2005;174(2):817-26.

33. Hamaguchi Y, Uchida J, Cain DW, Venturi GM, Poe JC, Haas KM et al., *The peritoneal cavity provides a protective niche for B1 and conventional B lymphocytes during anti-CD20 immunotherapy in mice.* J immunol 2005;174(7):4389-99.
34. Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, Bodkin DJ, White CA, Liles TM, Royston I et al., *IDEC-C2B8: results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma.* J Clin Oncol 1997 ;15(10) :3266-74.
35. Alwayn IP, Xu Y, Basker M, Wu C, Buhler L, Lambrigts D et al., *Effects of specific anti-B and/or anti-plasma cell immunotherapy on antibody production in baboons: depletion of anti-alphaGal antibody.* Xenotransplantation 2001;8(3):157-71.
36. Thurlings RM, Vos K, Wijbrandts CA, Zwinderman AH, Gerlag DM, Tak PP. *Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response.* Ann rheum Dis 2008;67(7):917-25.
37. Kavanaugh A, Rosengren S, Lee SJ, Hammaker D, Firestein GS, Kalunian K et al., *Assessment of rituximab's immunomodulatory synovial effects (ARISE trial).1 : Clinical and synovial biomarker results.* Ann rheum Dis 2008;67(3):402-8.
38. Protheroe A, Edwards JC, Simmons A, Maclennan K, Selby P. *Remission of inflammatory arthropathy in association with anti-CD20 therapy for non-Hodgkin's lymphoma.* Rheumatology (Oxford)1999 ;38(11) :1150-2.
39. Leandro Mj, Edwards JC, Cambridge G. *Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion.* Ann rheum dis 2002;61(10):883-8.
40. Strand V, Balbir-Gurman A, Pavelka K, Emery P, Li N, Yin M et al., *Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab : improvements in physical function over 2 years.* Rheumatology (Oxford) 2006;45(12):1505-13.
41. Emery P, Sheeran T, Lehane PB, Saiedabadi N, Shaw T. *Efficacy and safety of rituximab at 2 years following a single treatment in patients with active rheumatoid arthritis.* Arthritis Rheum 2004;50 Suppl 1:S11-5.
42. Buske C, Hiddemann W. *Rituximab maintenance therapy in indolent NHL : a clinical review,* Leuk Res 2006 ;30 Suppl 1 :S11-5.
43. Cvetkovic RS, Perry CM. *Rituximab : a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia.* Drugs 2006;66(6):791-820.

44. Mohrbacher A. *B-cell non-Hodgkin's lymphoma: rituximab safety experience*. Arthritis Res Ther 2005 ;7 Suppl 3 :S19-25.
45. Byrd JC, Murphy T, Howard RS, Lucas MS, Goodrich A, Park K et al., *Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in b-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity*. J Clin Oncol 2001;19(8):2153-64.
46. O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA, Giles FJ, Freidreich EJ, Cortes J et al., *Rituximab dose escalation trial in chronic lymphocytic leukemia*. J Clin Oncol 2001;19(8):2165-70.
47. Sibia J, Gottenberg JE, Mariette X. *Rituximab : A new therapeutic alternative in rheumatoid arthritis*. Joint bone spine 2008.
48. Teichmann LL, Woenckhaus M, Vogel C, Salzberger B, Scholmerich J, Fleck M. *Fatal pneumocystis pneumonia following rituximab administration for rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford) 2008;47(8):1256-7.
49. Tsutsumi Y, Kanamori H, Mori A, Tanaka J, Asaka M, Imamura M et al. *Reactivation of hepatitis B virus with rituximab*. Expert Opin Drug Saf 2005 ; 4(3) :599-608.
50. Calabrese LH, Molloy ES, Huang D, Ransohoff RM. *Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases: evolving clinical and pathologic patterns of disease*. Arthritis rheum 2007;56(7):2116-28.
51. Harris HE. *Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus treated with rituximab*. Rheumatology (Oxford)2008;47(2):224-5.
52. Van Vollenhoven R, Emery P, Clifton O, Bingham I, Keystone E, Greenwald M et al., *extended follow-up of the long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis*. In:ACR; 2007; Boston: Ann rheum dis; 2007.p.S147-S148.
53. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, Breedveld FC, Betteridge N, Burmester GR et al., *Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis*. Ann rheum Dis 2007;66(2):143-50.
54. HAS. Polyarthrite rhumatoïde. Prise en charge en phase d'état. Recommandations.
55. Assous N, Gossec L, Dieude P, Meyer O, Dougados M, Kahan A et al., *rituximab therapy in rheumatoid arthritis in daily practice*. J Rheumatol. 2008;35(1):31-4.

56. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R, Bathon J et al., *Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis : an open-label extension analysis.* Arthritis Rheum 2007;56(12):3896-908.
57. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Möller M, Walker UA, Courvoisier D, Kyburz D, Dudler J, Gabay C, *Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumor necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent?* Ann rheum dis. 2010;69(2) : 387-93.
58. Owczarczyk K, Hellmann M, Fliedner G, Röhrs T, Maizus K, Passon D, Hallek M, Rubbert A. *Clinical outcome and B-cell depletion in patients with rheumatoid arthritis receiving rituximab monotherapy in comparison with patients receiving concomitant methotrexate.* Ann Rheum Dis. 2008 Nov;67(11):1648-9.
59. Henes JC, Schedel J, Kanz L, Koetter I, *Rituximab and concomittant leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis.* Arthritis res ther 2009;11(6):134.
60. Tsiakalos AP, Avgoustidis NK, Moutsopoulos HM, *Rituximab therapy in Greek patients with rheumatoid arthritis.* Biologics 2008 ;2(4) :911-6.
61. Bokarewa M, Lindholm C, Zendjanchi K, Nadali M, Tarkowski A, *Efficacy of anti-CD20 treatment in patients with rheumatoid arthritis resistant to a combination of methotrexate/anti-TNF therapy.* Scand J Immunol 2007;66(4):476-83.
62. Henes JC, Richter C, Kanz L, Koetter I, *B-cell depletion in patients with rheumatoid arthritis refractant to multiple TNF blockers and the interleukin 1 receptor-antagonist anakinra: Good responses in an extreme negative selection.* Rheumatol Int 2007;28(1):33-7.
63. Benucci M, Manfredi M, Puttini PS, Atzeni F, *Predictive factors of response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis: What do we know today?* Autoimmun Rev 2010
64. Merkesdal S, Kirchhoff T, Wolka D, Ladinek G, Kielhorn A, Rubbert-Roth A, *Cost-effectiveness analysis of rituximab treatment in patients in Germany with rheumatoid arthritis after etanercept-failure.* Eur J health econ 2010;11(1):95-104.

65. Mishra R, Singh V, Pritchard CH, *Safety of biologic agents after rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis*. Rheumatol Int 2009
66. Cohen SB, Keystone E, Genovese MC, Emery P, Peterfy C, Tak PP, Cravets M, Shaw T, Hagerty D, *Continued inhibition of structural damage over 2 years in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in combination to methotrexate*. Ann Rheum Dis 2010; 69(6):1158-61.
67. Ziswiler HR, Aeberli D, Villiger PM, Möller B, *High-resolution ultrasound confirms reduced synovial hyperplasia following rituximab treatment in rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford)2009;48(8):939-43.
68. Caporali R, Caprioli M, Bobbio-Pallavicini F, Bugatti S, Montecucco C, *Long term treatment of rheumatoid arthritis with rituximab*. Autoimmun Rev 2009;8(7):591-4.
69. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, Keystone EC, Fleischmann R, Furst DE, Macey K, Sweetser M, Kelman A, Rao R, *Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials*. J Rheumatol 2010;37(3):558-67.
70. Chubick A, Deodhar A, Coddling C, Greenwald M, Kaell A, Gaylis N et al., *Infusion-associated events in patients with rheumatoid arthritis receiving rituximab: Preliminary results from SUNRISE*. ACR 2007; Boston: Arthritis Rheum 2007;p. S160.
71. Soerensen H, Tony HP, Rubbert A, von Wilmowsky H, Neeck G, Breitbach M et al., *Rituximab treatment of active rheumatoid arthritis in daily practice in Germany: Interim analysis of effectiveness and safety after 9 months*. ACR 2007; Boston, Arthritis rheum 2007 p.S402.
72. Haraoui B, Bokarewa M, Kallmeyer I, Bykerk V, *Safety of rituximab in patients failing with an inadequate response to one anti-TNF agent. Data from joint Canadian and Swedish cohort*. EULAR 2008; Paris, Ann rheum dis 2008,p.THU0183.
73. Landy C, Mejjad O, Goëb V, Lequerre T, Klemmer N, Le Loët X et al., *Evaluation de l'efficacité et de la tolérance du rituximab dans une file active de 21 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde*. SFR 2007 ; Paris, Revue du rhumatisme 2007,p.LU.56.
74. Salliot C, Dougados M, Gossec L, *Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis :*

- meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Ann rheum dis* 2009;68(1):25-32.
75. Covelli M, Sarzi-puttini P, Atzeni F, Macchioni P, *Safety of rituximab in rheumatoid arthritis. Reumatismo* 2010;62(2):101-106.
 76. Toussirot E, Pertuiset E, Sordet C, Auge B, Wendling D, Pallot-Prades B, Collet P, Lohse A, Balblanc JC, *Safety of rituximab in rheumatoid arthritis patients with a history of severe or recurrent bacterial infection: observational study of 30 cases in everyday practice. Joint bone spine* 2010;77(2):142-5.
 77. Genovese MC, Emery P, Ruderman E, Keystone E, Furst DE, VAN Vollenhoven R et al., *Immunoglobulin levels and infection rates in patients with rheumatoid arthritis treated with repeated courses of rituximab. ACR* 2007; Boston, *Ann rheum dis* 2007.p.S149-S150.
 78. Fleischmann RM, *Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis. Arthritis rheum* 2009 ;60(11) :3225-8.
 79. Mellekjaer L, Linet MS, Gridley G, Frisch M, Moller H, Olsen JH, *Rheumatoid arthritis and cancer risk. Eur J Cancer* 1996;32A(10):1753-7.
 80. Isomaki HA, Hakulinen T, Joutsenlahti U. *Excess risk of lymphomas, leukemia and myeloma in patients with rheumatoid arthritis. J chronic dis* 1978;31(11):691-6.
 81. Lee YH, Bae SC, Song GG, *The efficacy and safety of rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Rheumatol int* 2010.
 82. Bagust A, Boland A, Hockenhull J, Fleeman N, Greenhalgh J, Dundar Y, Proudlove C, Kennedy T, Moots R, Williamson P, Dickson R, *Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Health technol assess* 2009;S2:23-9.
 83. Valleala H, Korpela M, Möttönen T, Hienonen-Kempas T, Kauppi M, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, *Rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis refractory or with contraindication to anti-tumour necrosis factor drugs: real-life experience in Finnish patients. Scand J Rheumatol* 2009;38(5):323-7.
 84. Thurlings RM, Vos K, Gerlag DM, Tak PP, *Disease activity-guided rituximab therapy in rheumatoid arthritis: the effects of re-treatment in*

initial nonresponders versus initial responders. Arthritis rheum 2008;58(12):3657-64.

85. Dudler J, Finckh A, Kyburz D, Langenegger T, Möller B, Schmiedel U, Walker UA, *Swiss consensus statement: recommendations for optimizing re-treatment with rituximab in rheumatoid arthritis.* Swiss med wkly 2010;140:w13073.
86. Bastian H, Zinke S, Egerer K, Breuer S, Safari F, Burmester GR, Feist E, *Effects of early rituximab retreatment arthritis patients with an inadequate response after the first cycle: retrospective arthritis cohort study.* J Rheumatol 2010;37(5):1069-71.
87. Brocq O, Roux CH, Albert C, Breuil V et al., *Maintien thérapeutique des trois anti-TNF disponibles, dans la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique : à propos de 571 prescriptions d'anti-TNF chez 442 patients sur une période de six ans.* La revue du rhumatisme 2007 ;74 :242-249.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 3137

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Charlotte DUMONTEIL ROUDAUT

Evaluation du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde en Limousin : Expérience de 79 patients.

RESUME : De nombreuses études montrent l'efficacité et la tolérance du rituximab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde réfractaire. Ces patients sont sélectionnés, avec un suivi programmé. Notre étude relate la « vraie vie ».

Objectif : L'objectif principal de l'étude était d'évaluer le taux de maintien à deux ans du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde réfractaire en Limousin. Les objectifs secondaires étaient de rechercher l'efficacité et la tolérance du rituximab dans la pratique quotidienne et de les confronter aux données de la littérature.

Patients et méthode : Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, incluant 79 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de 2005 à juin 2010, ayant fait l'objet pour la plupart, d'un dossier auprès du CTRL (Comité Thérapeutique de Rhumatologie en Limousin) traités par rituximab en Limousin. Les données recueillies étaient la durée d'évolution de la PR, le statut FR et anti-CCP, le nombre de DMARDs, d'anti-TNF et leur durée de maintien, le motif d'arrêt, les contre-indications aux anti-TNF, les antécédents de cancer, lymphome, la tolérance immédiate et différée du rituximab, le DAS28, la VS, le taux d'Ig A, G, M, de globules blancs, la présence de corticoïdes, de DMARDs associés, la durée des intercures entre chaque cure de rituximab.

Résultats : Le taux de maintien du rituximab en Limousin à deux ans est de 61,8%, ce qui traduit une efficacité probante, d'autant que l'étude de van Vollenhoven permettant de le calculer montre un résultat bien inférieur. L'efficacité est retrouvée inférieure aux données de la littérature du fait du profil de l'étude et de la méthode de recueil de données. Quant à la tolérance, nos résultats sont comparables aux résultats publiés, et confirment la bonne tolérance du rituximab à court et moyen terme.

Conclusion : L'étude rétrospective des dossiers du CTRL a permis de mettre en évidence un bon maintien thérapeutique du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde. L'efficacité semble inférieure aux données des essais thérapeutiques, par contre la tolérance est satisfaisante et stable dans le temps.

Discipline : RHUMATOLOGIE

Mots-clés : polyarthrite rhumatoïde, rituximab, maintien thérapeutique, Limousin, efficacité, tolérance

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

2 RUE DU DOCTEUR MARCLAND

87025 LIMOGES CEDEX